

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912

THÈSE

86

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par **AUGUSTE-RENÉ DUJARRIC DE LA RIVIÈRE**

• Né à Excideuil (Dordogne), le 19 avril 1885.

MÉNINGITES
A PSEUDOMÉNINGOCOQUES ET A PARAMÉNINGOCOQUES

Président : M. ROGER, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1912



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

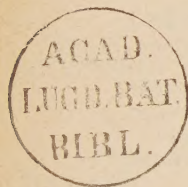
PRÉSENTÉE

Par AUGUSTE-RENÉ DUJARRIC DE LA RIVIÈRE

Né à Excideuil (Dordogne), le 19 avril 1885

MÉNINGITES

A PSEUDOMÉNINGOCOQUES ET A PARAMÉNINGOCOQUES



Président : M. ROGER, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	Professeurs	M. LANDOUZY.
		MM.
Anatomie		NICOLAS.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		WEISS.
Chimie organique et chimie générale		DESGREZ.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale.		R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		ACHARD.
Pathologie médicale		WIDAL.
Pathologie chirurgicale		TEISSIER.
Anatomie pathologique		LEJARS.
Histologie		PIERRE MARIE.
Opérations et appareils		PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		MARFAN.
Médecine légale		CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée		LETULLE.
		ROGER.
Clinique médicale		CHAUFFARD.
		GILBERT.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Maladies des enfants		HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		GILB. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux		DEJERINE.
		RECLUS.
Clinique chirurgicale		X...
		QUÉNU.
		PIERRE DELBET.
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU.
		PINARD.
Clinique d'accouchements.		BAR.
		RIBEMONT-
		DESSAIGNES.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique		ALBERT ROBIN.

Agrévés en exercice :

MM. BALTHAZARD	MM. DUVAL (Pierre)	MM. LENORMANT	MM. PROUST
BERNARD	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GRÉGOIRE	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GUÉNIOT	LOEPER	RICHAUD
BROCA (And.)	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	JOUSSET (A.)	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LAIGNEL-	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LEC LNE	OMBREDANNE	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*En bien faible témoignage de reconnaissance
et de profonde affection.*

A MA GRAND'MÈRE

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Qui m'a fait le grand honneur de vouloir bien
accepter la présidence de cette thèse.*

A MON COUSIN

MONSIEUR LE DOCTEUR J. COMBY

MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS-MALADES

Il a dirigé mes premières études médicales ; il a toujours été pour moi un guide bienveillant ; qu'il veuille bien accepter ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sentiments de respectueuse affection.

Je dédie ce travail :

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. MARTIN

MÉDECIN-DIRECTEUR DE L'HOPITAL PASTEUR

*En témoignage d'extrême reconnaissance pour la bienveillance
avec laquelle il m'a constamment dirigé.*

A M. DOCTEUR CH. DOPTER

PROFESSEUR A L'ÉCOLE D'APPLICATION DU VAL-DE-GRAVE

*Dont l'accueil fut si bienveillant à mon égard et dont les travaux
et les conseils m'ont permis de mener à bien ce travail.*

Je tiens à remercier plus particulièrement

MESSIEURS LES DOCTEURS DOPTER, DARRÉ, DUMAS

qui m'ont donné de très utiles conseils pour la rédaction de ce travail.

Je remercie aussi bien vivement

MONSIEUR LE PROFESSEUR W. VON LINGELSHEIM

DIRECTEUR DE L'INSTITUT ROYAL DE BEUTHEN (O. S.)

Il a bien voulu me donner très aimablement de nombreux documents et des conseils que sa haute compétence en la question rendait très précieux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE D ^r HUCHARD	Necker (1907-1908).
(<i>in memoriam</i>).	
M. LE D ^r F. BEZANÇON	Tenon (1908).
M. LE D ^r GRIFFON	} Hôpital bastion 29 (1909-1910).
(<i>in memoriam</i>).	
M. LE D ^r AUCLAIR	
M. LE D ^r LAPOINTE	Lariboisière (1910-1911).
M. LE D ^r PAPILLON	} Sainte-Périne et Rossini (1911-1912).
M. LE D ^r CASTAIGNE	
M. LE D ^r MOREL-LAVALLÉE . .	
M. LE D ^r LEPAGE	Maternité de l'Hôpital Boucicaut

que je prie de vouloir bien accepter l'expression de mes sentiments de reconnaissance pour l'éducation clinique que je leur dois.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

MESSIEURS LES DOCTEURS L. MARTIN, VEILLON, DOPTER,
SALIMBENI, A. PETTIT, DARRÉ, AYNAUD, LOISEAU

A MESSIEURS LES DOCTEURS J. BERGER, BOLDIN, GENDRON,
GERNEZ, LAGANE, MAUMUS

A MES COLLÈGUES DE L'HOPITAL PASTEUR

DUMAS, GUILLOT, ROUCHE

A MES AMIS

LES DOCTEURS ARNAUD

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

ET MAZEL

INTERNE DES HOPITAUX DE LYON

Comme un témoignage de profonde affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

MÉNINGITES

A PSEUDOMÉNINGOCOQUES ET A PARAMÉNINGOCOQUES

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Nul ne songe plus à contester la spécificité du méningocoque, décrit en 1887, par Weichselbaum, sous le nom de « *Diplococcus intracellularis meningitidis* », comme agent pathogène de la méningite cérébro-spinale épidémique. Sur ce sujet, toutes les discussions sont closes. Cependant, elles ne furent pas stériles.

Les recherches entreprises dès lors ne restèrent pas limitées à l'examen du liquide céphalo-rachidien. Déjà l'on savait que le rhino-pharynx est « le repaire du méningocoque » et la notion des « porteurs du germes » conduisit à une analyse méthodique des microbes du rhino-pharynx chez les malades et leur entourage.

Ainsi, on découvrit dans le rhino-pharynx un certain nombre de germes voisins du méningocoque, et des observations cliniques montrèrent qu'un certain nombre de méningites reconnaissent ces germes pour agents pathogènes.

D'autre part, des recherches de sérothérapie antimicrobienne, pratiquées en vue du traitement de la méningite cérébro-spinale, avaient provoqué la découverte de différents sérums spécifiques antiméningococciques : sérum de Dopter en France, sérum de Flexner en Amérique, sérum de Koll en Allemagne. Tous donnaient un nombre assez considérable de guérisons.

Cependant, dans certains cas, la clinique prouva la complète inefficacité du sérum.

Parmi les causes d'échec de la sérothérapie, on en découvrit une importante : c'est que dans certains cas il s'agissait de ménin-

gites qui, avec une allure clinique ordinairement identique à celle de la méningite cérébro-spinale épidémique, étaient causées non par le méningocoque spécifique, mais par les divers agents pathogènes voisins de lui, quoique s'en différenciant par un certain nombre de caractères.

On fut ainsi conduit à une analyse minutieuse de la morphologie et des propriétés de ces germes qu'on nomma « pseudoméningocoques » et « paraméningocoques ». On fut amené à les séparer, parce que, tandis que les premiers diffèrent nettement du méningocoque vrai, tant par les caractères morphologiques et biologiques que par les procédés de culture, les seconds, eux, ne s'en différencient que par un certain nombre de réactions humérales.

Ces dénominations, « pseudoméningocoques et paraméningocoques », ne sont peut-être ni très heureuses ni très rigoureusement exactes. Cependant, elles sont acceptables, à la condition que l'entente soit faite sur leur valeur stricte.

Nous nous efforcerons dans notre chapitre de bactériologie de les définir aussi rigoureusement que possible au moyen de leurs caractères et de leurs réactions.

Nous étudierons tout d'abord, dans un premier chapitre, les pseudoméningocoques. Après avoir fait une étude détaillée de chacun de ces germes, nous apporterons un certain nombre de faits cliniques de méningites où ils ont été retrouvés ; nous indiquerons ensuite les recherches bactériologiques nécessaires pour identifier le pseudoméningocoque ; et, pour cela, nous étudierons, d'une part, les caractères morphologiques, culturels, les réactions biologiques, et, d'autre part, les réactions humérales qui présentent un intérêt primordial.

Dans un deuxième chapitre, nous étudierons les paraméningocoques et nous adopterons le même plan de description.

Nous essayerons ensuite de synthétiser les caractères principaux de ces méningites et nous tirerons les conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

LES PSEUDOMÉNINGOCOQUES

CHAPITRE PREMIER

C'est à Lingelsheim et à ses élèves que revient le mérite d'avoir donné la première et la plus complète description des pseudoméningocoques. De décembre 1904 à mars 1905, une épidémie de méningite cérébro-spinale sévit en Silésie Orientale. Elle fut très importante. L'épidémie intéressait 22 districts sur 25 que compte la Régence d'Oppel, ainsi que 6 districts de la Régence de Breslau, y compris la ville de Breslau elle-même; quelques soldats du 6^e corps d'armée prussien étaient également infectés. Au total, on a relevé officiellement, pour cette période de quatre mois, 1.088 cas avec 582 décès. On voit quel merveilleux champ de recherches fut donné à Lingelsheim lorsqu'il fut nommé, à l'occasion de cette épidémie, directeur du « Royal Institut d'Hygiène », installé à Beuthen (O. S.), en plein centre contaminé. Cette épidémie fut aussi l'occasion de nombreuses discussions sur la bactériologie des méningocoques à la Société médicale de Berlin, en avril-mai 1905. Depuis, le professeur Lingelsheim a continué à étudier lui-même et à faire étudier par ses élèves les caractères différentiels du méningocoque et des germes voisins. C'est ainsi que Frieze et Muller, Lieberknecht, Sachs-Muke ont particulièrement étudié ces questions en Allemagne. Nous nous appuierons souvent sur cette documentation dans notre description des pseudoméningocoques. Flexner, en

Amérique, Henderson et Ritchie, Arkwright, en Angleterre, ont poursuivi des recherches sur ce sujet. En France, c'est le nom de Dopter qui est surtout attaché à ces questions, et dans un grand nombre de méningites observées dans les hôpitaux de Paris, le pseudoméningocoque en cause a été identifié par cet auteur.

Au cours de ses recherches pendant l'épidémie de Silésie, Von Lingelsheim avait isolé du liquide céphalo-rachidien des méningites les germes suivants :

- 1° Le méningocoque de Weichselbaum;
- 2° *Diplococcus crassus* (méningocoque de Jæger);
- 3° Pneumocoque de Talamon-Frankel;
- 4° Staphylocoque;
- 5° Streptocoque;
- 6° *Streptococcus mucosus*;
- 7° *Diplococcus mucosus*;
- 8° *Diplococcus pharyngis flavus II*;
- 9° *Micrococcus cinereus*;
- 10° Bacille Gram-négatif;

Le même auteur a isolé des fosses nasales :

- 1° Méningocoque;
- 2° *Micrococcus catarrhalis*;
- 3° *Diplococcus pharyngis siccus*;
- 4° *Micrococcus pharyngis cinereus*;
- 5° *Diplococcus pharyngis flavus I*;
- 6° *Diplococcus pharyngis flavus II*;
- 7° *Diplococcus pharyngis flavus III*;
- 8° *Diplococcus crassus*.

Parmi ces microbes, le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque, le bacille Gram-négatif peuvent être facilement et nettement différenciés du méningocoque.

Nous décrirons comme pseudoméningocoques :

- 1° Un germe Gram-positif : *Diplococcus crassus*;
- 2° Des germes Gram-négatifs.

a) Nous rappellerons tout d'abord — et brièvement — les caractères principaux du méningocoque de Weichselbaum, comme terme de comparaison.

- b) Le *micrococcus catarrhalis* ;
- c) Le *Diplococcus pharyngis siccus* ;
- d) Le *D. pharyngis cinereus* ;
- e) Le *D. pharyngis flavus I* ;
- f) Le *D. pharyngis flavus II* ;
- g) Le *D. pharyngis flavus III* ;
- h) Le *D. mucosus* ;
- i) Le *gonocoque* ;
- k) Enfin, dans un dernier paragraphe, nous étudierons les caractères du méningocoque de Still, agent de la « méningite basale postérieure ».

Diplococcus crassus.

(Méningocoque de JÆGER-HEUBNER.)

Ce microbe a été longtemps et souvent confondu avec le vrai méningocoque. — Jæger, médecin militaire allemand, le découvrit en 1895 et l'identifia au méningocoque de Weichselbaum, bien qu'il présentât des caractères très différents : *ce diplocoque prenait le Gram*, formait des chaînettes dans les milieux liquides, était doué d'une grande vitalité, poussant sur tous les milieux et à toutes les températures.

Ce germe fut étudié ensuite par Heubner, qui l'identifia aussi au méningocoque vrai. Mais von Lingelsheim identifia ce germe avec le *Diplococcus crassus* à l'aide de l'épreuve de la fermentation des sucres : « Il n'est pas douteux, dit cet auteur, que le *Diplococcus crassus* soit identique aux races que Kral présente comme méningocoque de Jæger, aussi bien qu'aux races que nous avons reçues directement de Jæger. Il est probablement aussi identique au microbe étudié par Heubner. Il est la cause de toutes les discussions qui existent dans la littérature sur la réaction douteuse du méningocoque à la méthode de Gram, et de toutes les divergences difficilement conciliables avec la première description de Weichselbaum. »

Morphologie. — Diplocoque présentant les caractères microscopiques du méningocoque.

Gram positif. Souvent, cependant, sur la même préparation, un certain nombre de cocci ne prennent pas le Gram.

Colonies. — Les colonies sont petites, gris blanc, granuleuses, ou bleu gris. En tubes inclinés, la culture est blanche, compacte, moins abondante que celle du méningocoque. Le *Diplococcus crassus* pousse d'abord mal sur gélose, mais il s'y habitue, et bientôt il y pousse abondamment. Ce microbe commence à se développer à 20 degrés. Sur les préparations, les cocci apparaissent plus gros que ceux du méningocoque, et il n'y a pas de tétrades.

L'épreuve de la fermentation des sucres donne ici des résultats très importants. De tous les pseudo-méningocoques, le *Diplococcus crassus* est celui qui fait fermenter le plus grand nombre de sucres : glucose, lévulose, galactose, saccharose, maltose, lactose.

L'épreuve de l'agglutination permet aussi le diagnostic. Lingelsheim a montré, en effet, que si le *Diplococcus crassus* et le méningocoque sont agglutinés tous les deux par un sérum anti-méningococcique, le méningocoque n'est pas agglutiné par un sérum *anticrassus*.

Le méningocoque de Weichselbaum.

Ce microbe, décrit en 1887 par Weichselbaum, sous le nom de *Diplococcus intracellularidis meningitis* est aujourd'hui, après de nombreuses discussions, considéré comme spécifique et ses caractères sont bien déterminés.

Morphologie et coloration. — Diplocoques en grain de café, les deux surfaces accolées étant planes; ils se colorent par toutes les couleurs d'aniline, mais les cocci sont inégalement colorés. Les méningocoques sont parfois groupés en amas, très souvent en tétrades, jamais en chaînettes. Quelquefois les microbes sont extracellulaires, mais, en règle générale, et c'est là un de leurs caractères importants, ils sont intracellulaires.

Dans le liquide céphalo-rachidien le méningocoque n'est pas encapsulé; si on a trop chauffé, on peut avoir des leucocytes et

des cocci entourés d'un halo qui est artificiel. Le méningocoque vrai est strictement Gram-négatif.

En règle générale, il ne faut pas s'attendre à trouver de nombreux méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de méningite; et, du reste, cet examen direct ne saurait être qu'un examen d'orientation.

Cultures. — Le méningocoque de Weichselbaum est un aérobie strict. Il ne cultive qu'à partir de 25 à 27 degrés; la température optima de culture est de 37 degrés; la limite supérieure est de 42 degrés.

Le méningocoque est un germe très délicat, d'où cette indication très importante d'ensemencer le liquide céphalo-rachidien le plus tôt possible après la ponction. Ce microbe ne pousse pas ou mal sur les milieux ordinaires; il lui faut des milieux contenant de l'albumine, et il faut ensemencer très largement: la gélose ascite est un des milieux les plus employés.

Les colonies de méningocoques sont des colonies de 1 à 3 millimètres de diamètre, surélevées, arrondies, assez transparentes, d'un gris bleuté; elle s'émulsionnent assez facilement dans une goutte d'eau. Ces colonies de première génération n'ont pas tout à fait même apparence que les colonies habituées au milieu artificiel: cocci isolés, en diplocoques, en tétrades; à côté des cocci très grêles et peu colorés, on rencontre sur une même préparation des diplocoques plus volumineux et plus colorés ainsi que des tétrades plus volumineuses et plus colorées encore. Il n'y a guère que le méningocoque qui offre ce caractère.

Au bout de quarante-huit heures, les colonies ont un diamètre de 3 à 4 millimètres. Elles sont notablement plus surélevées, mais gardent la même transparence et la même teinte bleutée délicate.

Le méningocoque fait fermenter le glucose et le maltose, il est sans action sur le lévulose, le saccharose et l'inuline.

Il ne produit pas d'indol dans les cultures.

Virulence. — Le méningocoque est doué d'un pouvoir pathogène assez faible pour les animaux de laboratoire, comme l'avait indiqué, du reste, Weichselbaum dans son premier travail et

comme l'ont reconnu depuis de nombreux auteurs. Il tue le cobaye et la souris en injection intra-péritonéale et à fortes doses.

C'est surtout à l'étude des réactions humérales telles que précipitation, agglutination, déviation du complément qu'il faudra demander le diagnostic du méningocoque. Nous étudierons ces réactions dans un chapitre d'ensemble.

Micrococcus catarrhalis

(PFEIFFER).

Un certain nombre d'auteurs allemands (Pfeiffer, Ghon, Gehle, etc...) avaient décrit dans les affections respiratoires des diplocoques ne prenant pas le Gram et assez analogues morphologiquement au gonocoque. C'est le *micrococcus catarrhalis* qui a été particulièrement étudié en France par F. Bezançon et I. de Jong, qui en ont bien indiqué les caractères dans une communication faite à la Société médicale des hôpitaux en 1905.

Aspect microscopique. — Ces germes sont ordinairement groupés en diplocoques, quelquefois en tétrades, mais jamais en chaînettes. Ils sont ordinairement contenus dans les leucocytes. Ces microbes sont strictement Gram négatifs. Si bien qu'une préparation de *catarrhalis* ressemble à s'y méprendre à une préparation de pus blennorragique. Ces microbes ne possèdent pas de mouvements propres.

Cultures. — Bezançon et de Jong en donnent les caractères suivants : « Microbe aérobie se développant à 22 degrés, poussant sur les milieux usuels, donnant sur gélose des colonies épaisses, adhérentes, blanchâtres et arrondies au début, qui en vieillissant brunissent par leur centre qui se surélève et semble s'entourer d'une collerette irrégulière translucide, d'aspect moiré quand on l'examine à la loupe. Il ne liquéfie pas la gélatine, trouble le bouillon avec un dépôt pulvérulent, ne coagule pas le lait. »

Pfeiffer attire l'attention sur ce fait que le bord des colonies est irrégulier, et comme « mangé » (angefressen).

L'examen des cultures montre des diplocoques non encapsulés en grains de café, fréquemment en amas, souvent en réseaux comme le staphylocoque et se décolorant toujours nettement par la méthode de Gram.

Le *Micrococcus catarrhalis* ne fait fermenter aucun des sucres ordinairement employés. C'est là un caractère primordial.

Pouvoir pathogène. — Ce microbe, chez l'homme, cause surtout des maladies des voies respiratoires. Certains auteurs l'ont signalé dans le pus des méningites. Nous n'avons pu recueillir aucune observation de méningite à *catarrhalis*, et Lingelsheim dit « ne l'avoir jamais rencontré dans le liquide de ponction des méningites, et, d'autre part, n'avoir jamais trouvé dans la littérature médicale une observation certaine de méningite causée par ce germe ». Si nous avons décrit ici ce microbe, c'est qu'il est l'hôte le plus important et le plus constant du rhino-pharynx de l'homme, qu'il y a été trouvé chez des sujets atteints de méningite et qu'il paraît probable que le *catarrhalis* sera trouvé comme agent de méningite.

Chez les animaux, le *catarrhalis* est peu pathogène pour la souris blanche, le chien et le cobaye ; pour tuer ces animaux, il faut des injections massives et intrapéritonéales (Dunn et Gordon).

Diplococcus pharyngis siccus.

Ce microbe a été observé isolé. Ses meilleurs milieux de culture sont la gélose au sang et la gélose-sérum. Il est remarquable par ce fait que ses colonies sont sèches, résistantes au prélèvement ; ses colonies sont profondément sillonnées, elles ont un diamètre d'environ 3 millimètres ; il est impossible de les émulsionner dans des liquides, et ce caractère les différencie des colonies du méningocoque qui s'émulsionnent très facilement. Les préparations montrent de petits diplocoques, de dimensions inégales, Gram négatifs. Le *D. siccus* fait fermenter : glucose, lévulose et maltose. Et ce caractère sert à le différencier surtout d'autres

pseudoméningocoques, car ses caractères cultureux suffisent généralement à le distinguer du méningocoque vrai.

Micrococcus pharyngis cinereus.

Se présente sous la forme de petites colonies, de 1 millimètre à 1 millimètre 5 de diamètre, arrondies, grises ou blanchâtres. Au faible grossissement, elles paraissent brunes, à bords lisses, granuleuses. Sur les préparations, ce sont des gros cocci, Gram négatifs en diplocoques ou en amas. Ce germe pousse sur gélose ordinaire, ainsi que sur gélatine à la température du laboratoire.

Diplococcus pharyngis flavus I.

Ce microbe a été trouvé plusieurs fois par Lingelsheim comme seul agent pathogène chez les malades atteints d'influenza. Ses colonies, d'une taille de 2 à 3 millimètres, sont arrondies, peu élevées, transparentes, d'un jaune verdâtre. Les cultures en tube incliné ont une teinte jaune clair. Elles s'émulsionnent bien dans une goutte liquide qui prend la teinte précédente. Le *D. flavus I* pousse sur gélose ordinaire. Les préparations montrent des cocci ressemblant à s'y méprendre à ceux du méningocoque; ils sont gram-négatifs; il existe aussi de rares tétrades dont les éléments ont une taille différente des grains isolés.

Diplococcus pharyngis flavus II.

Il est morphologiquement semblable au catarrhalis, mais il en diffère cependant par sa propriété de produire un pigment jaune doré sur les milieux nutritifs au sang ou sur le sérum de Loeffler. La teinte jaune est surtout visible sur les cultures inclinées. L'émulsion est très difficile. Dans les préparations colorées et surtout dans celles de première génération, on voit des diplocoques très petits, mais qui augmentent de taille dans les générations suivantes. Comme le *M. catarrhalis*, ce diplo-

coque donne, sur gélose ascite, des colonies opaques et compactes.

Ces deux flavus présentent une même réaction de fermentation des sucres. Ils font fermenter : glucose, lévulose, maltose. Ils ne sont pas agglutinés du tout par les sérums spécifiques. Ces deux réactions, fermentation des sucres et épreuve des sérums spécifiques, sont les plus importantes pour l'identification de ces germes.

Diplococcus pharyngis flavus III.

Ce germe est celui qui se rapproche le plus du méningocoque de Weichselbaum. Ses cultures sont rondes, peu élevées; elles sont délicates et visqueuses comme celles du diplocoque de Weichselbaum, mais, à un faible grossissement, elles ont un aspect granuleux et surtout elles ont une coloration spéciale. une teinte jaune, parfois d'un beau jaune d'or, parfois d'un jaune un peu terne, un peu gris. L'émulsion dans l'eau physiologique est légèrement jaunâtre. Ce germe pousse faiblement sur gélose. Sur les préparations colorées, on voit des diplocoques gram-négatifs semblables à ceux du méningocoque, mais sans tétrades. On voit que la distinction peut être difficile entre ces germes et le méningocoque de Weichselbaum, d'autant plus que certains méningocoques authentiques peuvent présenter une pigmentation assez analogue à celle du flavus; ici encore l'agglutination avec les sérums préparés usuels permettra ordinairement de trancher le diagnostic.

Diplococcus mucosus.

Colonies abondantes, de 3 à 4 millimètres, rondes, un peu confluentes, d'un gris transparent. Dans les préparations, il est en diplocoque, parfois en tétrades. Il est Gram-négatif. Il pousse abondamment sur gélose ordinaire et sur gélatine solide. Il est strictement aérobie.

Le Gonocoque (*Gonococcus Neisseri*).

1° *Aspect microscopique.* — Sur les préparations directes le gonocoque se présente sous la forme de petits grains ayant l'aspect de reins ou de haricots, tandis que les méningocoques ressemblent plutôt à des grains de café. Ces gonocoques ont un diamètre qui varie de $0\mu 6$ à $0\mu 8$. Ils sont ordinairement réunis en diplocoques et les éléments accouplés se regardent par leur face concave; quelquefois, on trouve des groupements en amas, mais jamais de chaînettes. Ils sont inclus dans les leucocytes et les classiques considèrent que « cette inclusion du gonocoque dans les cellules constitue une des caractéristiques du microbe » (Besson).

Le gonocoque est strictement Gram-négatif.

2° *Caractères cultureux.* — La même fragilité caractérise le gonocoque et le méningocoque. Il est difficile de cultiver le gonocoque sur gélose simple. D'après Pissavy et Stevenin, les colonies sur gélose sont rares, très espacées et *transparentes*. Au contraire, le méningocoque de Weichselbaum peut donner, à la surface de la gélose, des colonies très nombreuses, confluentes et *opaques*. Au premier ensemencement, il ne pousse bien que sur gélose ascite ou sur des milieux contenant une notable proportion d'albumine; sa faible vitalité exige des repiquages très rapprochés.

Le gonocoque est strictement aérobie.

Les colonies sur gélose ascite diffèrent peu de celles du méningocoque. Cependant Koch indique les caractères suivants : « Les colonies de gonocoques sont petites, punctiformes, transparentes, grisâtres, à bords sinueux; elles atteignent au bout de quelques jours le volume d'une tête d'épingle; elles s'émulsionnent moins facilement dans les liquides que les colonies de méningocoques; celles-ci sont plus volumineuses, surélevées, et s'émulsionnent avec la plus grande facilité. Les cultures de gonocoques en bouillon forment un dépôt plus ou moins abondant au fond du tube et le liquide reste presque clair, tandis qu'avec le méningo-

coque, le bouillon est plus uniformément troublé. » Netter et Debré notent : « que les colonies de gonocoque sont plus petites, moins régulièrement arrondies et un peu moins visqueuses que les colonies de méningocoque ».

Mais on peut avoir à ensementer non plus le pus provenant de l'urètre, ou le liquide céphalo-rachidien, mais le sang du malade. Cette hémoculture est soumise à certaines règles qui ont été bien indiquées par Faure-Beaulieu dans sa thèse :

Ici, comme dans toute hémoculture du reste, il est nécessaire d'ensemencer largement. On ne peut se servir des milieux usuels ; le fait que le microbe pousse sur les milieux appropriés et ne pousse pas ou pousse très mal sur les milieux ordinaires, est un argument excellent. Il s'agit bien de gonocoques. Les milieux sur lesquels le gonocoque est cultivable sont des milieux contenant de la sérosité.

Aux milieux solides, Faure-Beaulieu préfère les milieux liquides : le bouillon-ascite réparti dans de grands ballons, en quantité de 400 à 500 cent. cubes.

Une fois le sang ensemené dans ce milieu, on peut déceler le gonocoque de deux manières :

« 1° Prochaska, Unger, Diggelmann attendent plusieurs jours (3 en moyenne) que se développe sur la surface du bouillon une pellicule mince, légèrement moirée ; puis ils examinent au microscope cette pellicule, voient qu'elle est formée de diplocoques analogues au gonocoque, et la repiquent sur gélose ascite ou sang gélosé pour surveiller la formation de colonies gonococciques caractéristiques. Il nous semble qu'il y a un certain inconvénient à laisser si longtemps le bouillon ensemené à lui-même, car si des microbes étrangers se sont glissés au moment de l'ensemencement, ils risqueront d'étouffer le gonocoque.

« 2° Nous avons imaginé une variante à ce procédé et qui consiste, après avoir laissé à lui-même le bouillon ensemené pendant seulement vingt-quatre heures, à le réensemencer en surface sur gélose ascite, sans attendre la formation d'une pellicule, ni que des diplocoques soient décelables par examen direct du

bouillon. En quarante-huit heures nous avons eu par ce procédé des colonies typiques de gonocoque. » — (Faure-Beaulieu).

Il y a lieu de remarquer que l'hémoculture du gonocoque ne réussit pas toujours, indépendamment de toute question technique. C'est qu'en effet il semble que : « la bactériémie gonococcique ne soit pas un fait continu et constant dans chaque cas, mais se fasse sous forme de décharges de microbes ». — (Faure-Beaulieu).

3° *Inoculation aux animaux.* — Elle ne donnera pas beaucoup de renseignements. Pissavy et Stevenin avaient indiqué, dans un mémoire sur les complications médullaires de la blennorrhagie présenté à la Société médicale des hôpitaux (1907), le caractère différentiel suivant. Inoculé dans la plèvre d'une souris, le méningocoque détermine une *pleurésie* mortelle, caractérisée par la production d'un épanchement abondant très épais, glaireux, sanguinolent. Quand le gonocoque arrive à faire succomber la souris après injection intrapleurale, *on ne constate pas alors de pleurésie*; l'épanchement spécial hémorragique fait défaut; il n'y a pour ainsi dire point de réactions locales. La majorité des auteurs considère actuellement que : « l'action pathogène sur les animaux de laboratoire est très voisine pour les deux germes et le gonocoque n'est pas d'une virulence plus constante que le méningocoque ».

Comme on le voit, le méningocoque et le gonocoque présentent entre eux la plus grande similitude.

Pour les différencier, outre les caractères morphologiques et culturaux que nous avons indiqués, outre l'épreuve de la fermentation des sucres qui n'a pas toujours une grande valeur, il faudra rechercher avec soin les réactions humorales telles que précipitation, agglutination, épreuve de l'absorption des agglutinines que nous étudierons dans un chapitre d'ensemble.

Le microbe de Still.

C'est le microbe qui a été décrit par Still comme agent de la « méningite basale postérieure ». Doit-il être identifié au ménin-

gocoque de Weichselbaum ? ou doit-il être décrit comme un germe voisin , pseudo ou paraméningocoque ? Nous allons envisager les opinions de différents auteurs sur ce sujet.

Lee et Barlow (*St. Bartholomew Hospital Rep.* XIV, 1878) étudièrent pour la première fois une forme particulière de méningite à laquelle ils donnèrent le nom de « *simple posterior basic meningitis* ». Il s'agissait d'enfants de moins de deux ans qui présentèrent un syndrome morbide essentiellement caractérisé par la projection de la tête en arrière (opisthotonos cervical) et accessoirement par de la raideur des membres, parfois des convulsions, de la fièvre. Souvent terminé par de l'hydrocéphalie, ce syndrome clinique se compliquait souvent de lésions oculaires. Cette forme particulière de méningite fut particulièrement encore étudiée en Angleterre par Lee et Barlow (*Syst. of. med. de Clifford Albutt*, 1898).

Cette maladie est causée par un diplocoque que Still (*Journ. of pathology*, 1898) a isolé 7 fois sur 8 cas. L'étude bactériologique de ce germe a été entreprise de nouveau dans le laboratoire de Flexner par M^{lle} Martha Wollstein (Etude comparative des diplocoques de la méningite cérébro-spinale et des diplocoques de la méningite basale postérieure (*Jour. of Experimental med.* 1909). Ce microbe se présente de la façon suivante : Diplocoques isolés, parfois en amas, jamais en chaînettes ; grande ressemblance avec le gonocoque ; les diplocoques présentent des différences de taille dans les cultures et les exsudats. Ces cocci sont strictement gram-négatifs aussi bien dans le culot de centrifugation du liquide de ponction que dans les préparations provenant de cultures ou d'organes d'animaux inoculés.

Cultures. — Ce microbe pousse bien et facilement sur gélose au sang ; sur gélose inclinée, la culture « abondante montre des colonies d'un blanc grisâtre, régulières, possédant un reflet légèrement métallique par dessiccation » (M^{lle} Wollstein). Le microbe pousse mieux dans le bouillon que le méningocoque, le lait n'est pas coagulé ; la croissance est nulle sur gélatine et sur pomme de terre. Le microbe ne pousse pas à la température ordinaire.

L'épreuve de la fermentation des sucres donne des résultats variables. Dans trois cas de méningite basale postérieure étudiés par M^{lle} Wollstein, un microbe faisait fermenter glucose et maltose, un autre faisait fermenter maltose seulement et le dernier ne faisait fermenter aucun sucre. Dans les cas étudiés par Arkwright, le microbe ne faisait fermenter aucun sucre. Il en a été de même dans une observation de Wilson.

Le pouvoir pathogène est faible, inconstant pour le cobaye, nul pour le lapin ; une souris a été tuée par injection intrapéritonéale. Cependant M^{lle} Wollstein serait arrivée à provoquer chez le singe une méningite expérimentale typique en inoculant ce diplocoque. Telles sont les notions bactériologiques que l'on a actuellement sur la méningite basale postérieure.

Un certain nombre d'auteurs et particulièrement en France ont conclu à l'identité de cette maladie et de la méningite cérébrospinale épidémique, tant au point de vue clinique qu'au point de vue bactériologique (Comby, Netter et Debré, Koch).

Telle n'est pas l'opinion de la majorité des auteurs anglais : Le diplocoque de Still a une plus grande vitalité, une culture plus aisée en bouillon, une virulence moins certaine que le microbe de Weichselbaum. Mais il existe des différences plus importantes. A l'époque en effet où Still écrivait son mémoire (1898), la méthode d'agglutination n'était pas encore connue.

Depuis lors, Houston et Rankin, W. Saint Clair Symmers (*Discuss. au 76^e Congrès annuel du British medical Association*) ont insisté sur ce fait qui pour eux a une importance capitale, à savoir que le microbe de Still est inagglutinable, et n'est pas opsonisé par le sérum des malades infectés par le méningocoque. Pour ces auteurs, l'agglutination et la recherche de l'activité phagocytaire (opsonines) sépareraient nettement les deux espèces microbiennes.

La conclusion est difficile. M^{lle} Wollstein disait à la fin de son travail que, « d'après les réactions biologiques des deux microbes, on ne saurait, à l'heure actuelle, ni les identifier ni les différencier avec certitude ». Cette conclusion paraît la plus logique, et la nature du microbe de Still appelle de nouvelles recherches.

CHAPITRE II

FAITS CLINIQUES

Nous apportons ici un certain nombre d'observations cliniques de méningites causées par des pseudoméningocoques. Nous nous sommes entouré d'une documentation aussi complète et aussi précise que possible; mais nous ne saurions avoir la prétention de rapporter toutes les observations que l'on peut trouver sur ce sujet dans la littérature médicale. Nous nous sommes efforcé de faire un choix et d'apporter des faits bien étudiés, accompagnés de recherches bactériologiques bien conduites.

OBSERVATIONS

OBS. 1. — **Méningite à D. crassus.** BAGINSKY. Ueber meningitis cerebro-spinalis pseudo-epidemica, in *Berliner klinische Wochenschrift*, 1907, p. 387. Observation 3 de Baginsky.

Le début de la maladie de cet enfant fut marqué par de la fièvre, de l'agitation, et tout de suite par une remarquable raideur de la nuque. Il semblait aussi que l'oreille droite était douloureuse.

Etat actuel. — Garçon vigoureux, d'aspect gravement malade. Parole confuse. Sensibilité intacte.

A l'examen : si on veut mettre l'enfant debout, il présente une telle douleur et une telle contracture au niveau de la colonne vertébrale que le redressement n'est possible qu'à demi-hauteur. La tête paraît fortement renversée en arrière, comme fixée. Les cuisses sont en demi-flexion sur le bassin, et les jambes en demi-flexion sur les cuisses.

Pas de dermatographie; pas de raie méningitique. Réflexes persistants non exagérés. Pupilles égales, réagissant normalement. Rien au cœur ni au poulmons. Foie et rate ne sont pas hypertrophiés. Dans les urines, des traces d'albumine, pas de sucre, pas de diazoréaction. Pouls à 130, irrégulier, discontinu. Température 38°8. L'oreille gauche présente un léger écoulement séro-purulent. La mastoïde n'est pas douloureuse au toucher.

Traitement. — Vessie de glace, pommade iodoformée à 10 p. 100; à l'intérieur, calomel trois fois par jour, 0,03. Bains.

Au bout de deux jours : grande agitation, loquacité, opisthotonos et raideur de la nuque très marqués. La ponction lombaire montre un liquide louche contenant des leucocytes et des microbes groupés en diplocoques ou en tétrades. Rien aux oreilles; pas d'écoulement.

Le jour suivant, l'état du malade est très inégal; la raideur de la nuque est tantôt plus et tantôt moins marquée; le signe de Kernig est net, le pouls et la température sont extrêmement changeants, avec des poussées subfébriles. C'est la raideur de la nuque qui disparut tout d'abord; la sensibilité se maintint plus longtemps normale, le signe de Kernig diminua peu à peu, puis disparut. L'enfant eut de la fièvre après une nouvelle ponction lombaire le 16 mai. Mais à partir de ce moment la fièvre tomba définitivement, peu à peu tous les symptômes disparurent et le malade était guéri le 25 mai.

Le liquide (un demi-verre à réaction) retiré à la deuxième ponction lombaire était quelque peu hémorragique, contenant des globules, des leucocytes. Les préparations directes montrèrent des microbes ayant la forme de grains, groupés par deux ou par quatre, et par endroits contenus dans les leucocytes polynucléaires.

Les cocci semblent un peu plus gros que les méningocoques. Ils sont Gram positifs.

Sur agar, ils poussent en petites colonies isolées, semblables à des colonies de streptocoques."

Le bouillon est troublé, faiblement acide après deux jours.

A la température de la chambre (18 degrés), croissance très minime.

Les préparations provenant des cultures sur agar montrent des cocci, en groupements plus ou moins importants. Ils sont aussi Gram positifs.

Ils ne sont pas pathogènes pour la souris ni pour le chien.

Ces cocci poussent aussi en anaérobie facultatif.

En résumé, ces cocci ne sont sûrement pas les méningocoques de la méningite cérébrospinale épidémique et, d'après nos recherches à l'Institut pour maladies infectieuses, ils doivent être considérés avec vraisemblance comme des *D. crassus*.

OBS. 2. — Méningite à *D. crassus*, survenue à la suite d'un traumatisme. W. von LINGELSHEIM. Recherches sur l'étiologie de la méningite cérébro-spinale. *Zeitschrift für Hygiene*, 1908, Bd LIX, p. 467.

Il s'agissait d'un cycliste, qui avait fait une chute sur la tête contre un arbre. Le lendemain de cet accident, il eut de la fièvre, des vomissements et des symptômes méningés qui engagèrent le médecin à pratiquer une ponction lombaire. Le liquide de ponction, abondant, contenait de nombreux *D. crassus*, en culture pure.

OBS. 3, présentée, par MM. BARBIER et VAUCHÉ, à la Société médicale des hôpitaux, le 14 mai 1909. — Méningite cérébro-spinale. Albuminurie. Arthrite des poignets et du genou droit. Amélioration sous l'influence du sérum. Mort pendant la convalescence d'un érysipèle. Présence dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang du *Diplococcus crassus*.

Jeanne S..., cinq ans et demi, entre à l'hôpital Hérold le 10 mars 1908.

Depuis le 8 mars, elle se plaint d'une céphalée tenace ayant débuté brusquement dans la matinée; elle a vomi à plusieurs reprises et a présenté dans la journée du 9 un peu de délire.

C'est une enfant bien portante habituellement. Elle était en bon état dans les jours qui ont précédé la maladie actuelle, elle ne maigrissait pas et avait bon appétit.

A son entrée, la malade est très abattue; elle se plaint d'une céphalée frontale tenace et geint quand on la remue.

Il existe un peu de raideur de la nuque, mais pas de rachialgie ni de Kernig. Les réflexes rotuliens sont normaux; on note également une légère hyperesthésie cutanée et un peu de fixité du regard; la malade répond bien aux questions.

Il existe de la matité au sommet droit, dans la fosse sus-épineuse et sous la clavicule; la respiration est légèrement soufflante à ce niveau. Au niveau du hile, on note un soufuffle ganglionnaire assez prononcé.

Le cœur est normal.

Les urines sont troubles, peu abondantes, très albumineuses (15 grammes).

La rate est augmentée de volume, mesurant quatre travers de doigt.

Il existe quelques taches purpuriques disséminées sur les membres inférieurs, et, sur la face, quelques croûtes d'impétigo. La gorge est rouge, et, au pourtour des lèvres et du nez et par l'orifice postérieur

des fosses nasales, s'écoule un mucopus abondant. La température est de 38°2.

11 mars. — La nuit a été très agitée, la malade a déliré et a peu dormi.

Les symptômes ne sont pas modifiés, mais l'hyperesthésie généralisée est plus marquée, et la malade vomit dès qu'elle ingurgite un peu de lait; elle est constipée.

Les réflexes rotuliens sont brusques et exagérés.

Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux. Pas de troubles pupillaires.

La température est peu élevée, 37°6.

L'albuminurie toujours très abondante (15 grammes).

12 mars. — Nuit très agitée.

Vomissements fréquents. Langue sèche.

La malade a eu spontanément une selle normale. Céphalée persistante. Un peu de raideur de la nuque, mais pas le moindre Kernig; pas de signes oculo-pupillaires; la température est toujours peu élevée, 38°2. Une ponction lombaire retire 40 cent. cubes d'un liquide très louche presque purulent, et l'on injecte par l'aiguille 20 cent. cubes de sérum de Dopter.

13 mars. — Nuit mauvaise. Grande agitation et délire. Vomissements très fréquents.

La céphalée persiste, ainsi que la raideur de la nuque, mais elle est moins prononcée. La malade se plaint de souffrir des poignets et on constate au niveau des articulations radiocarpiennes, des deux côtés, de la douleur, un peu de rougeur et d'œdème; cet œdème s'étend également sur le dos de la main, et il existe de la douleur à la pression au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne du quatrième doigt.

On note encore un peu de névralgie sciatique gauche caractérisée par de la douleur au niveau des points fessiers, trochantériens, fémoraux et péroniers.

14 mars. — Nuit très agitée. La raideur de la nuque est de nouveau plus prononcée; pour la première fois apparaît un léger Kernig.

Les vomissements ont disparu; la constipation persiste; la langue est toujours sèche, et le pharynx infecté.

Les urines sont toujours peu abondantes et contiennent 15 grammes d'albumine.

La ponction lombaire ne retire que 10 cent. cubes d'un liquide moins louche.

Injection de 20 cent. cubes de sérum.

15 mars. — Grande amélioration. La céphalée a disparu ainsi que le Kernig; la raideur de la nuque est peu prononcée.

La malade se sent mieux et n'a pas déliré dans la nuit.

Il persiste encore au niveau des articulations radiocarpiennes et métacarpophalangiennes un peu de douleur et d'œdème.

Le genou droit est douloureux, tuméfié et contient un léger épanchement.

Néuralgie sciatique gauche très amendée. Albumine persistante.

16 mars. — La raideur de la nuque a disparu. Il ne persiste plus que les manifestations articulaires.

Le taux de l'albumine est tombé à 6 grammes par litre. Dans l'après-midi, la température monte à 39 degrés et la malade a deux vomissements.

17 mars. — Les phénomènes méningés, céphalée, raideur de la nuque, Kernig, ont réapparu.

Les réflexes rotuliens sont de nouveau exagérés.

La langue est sèche, les vomissements fréquents. La température est à 39°8.

Une troisième ponction lombaire ne retire qu'une très petite quantité de liquide trouble. Néanmoins, on injecte 10 cent. cubes de sérum.

18 mars. — La température est descendue à 38 degrés, et les phénomènes méningés s'amendent.

L'état général est meilleur, les vomissements ont disparu, il n'y a plus que deux grammes d'albumine.

Le 19 mars, même état. Les signes méningés ont disparu.

L'arthrite des poignets diminue, mais il persiste à ce niveau un léger œdème ainsi qu'au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes et du genou droit. L'albuminurie persiste : 2 grammes.

La malade vomit depuis hier soir tous les aliments liquides qu'on essaye de lui faire ingérer.

20 mars. — La malade n'a plus ni céphalée, ni raideur de la nuque, ni Kernig; la température est à 37 degrés. Mais elle a une intolérance gastrique absolue et ne supporte aucun aliment.

Le 21 mars, la température remonte, la malade est abattue, mais ne se plaint pas de la tête. Elle présente au niveau du sommet droit un peu de matité et de gros râles humides. Il existe un léger œdème au niveau de la face latérale gauche du nez, au pourtour d'une des croûtes d'impétigo qui semblait sèche.

Une ponction lombaire retire 10 cent. cubes d'un liquide clair à peine louche.

Le 22 mars, plaque érysipélateuse caractéristique, avec œdème considérable au pourtour du nez et de la paupière gauche. La malade ne présente plus de symptômes méningés, elle est très abattue, prostrée et

vomit tout ce qu'elle prend. Les urines ne contiennent plus qu'un gramme d'albumine. L'œdème des poignets a presque disparu.

Dans la nuit du 22 au 23 mars, la malade a deux vomissements dans lesquels on trouve quelques filets de sang.

Le 23 mars, température à 40 degrés. La malade est faible et répond mal aux questions. La plaque érysipélateuse est moins étendue.

Dans l'après-midi, la malade est agitée, mais ne délire pas; elle a dans la journée trois vomissements aussitôt après ingestion de liquide.

Elle meurt dans la nuit très brusquement, car elle cause à l'infirmière de veille à 11 heures, et vers 1 heure on la trouve morte dans son lit.

AUTOPSIE. — Méninges craniennes peu congestionnées dans leur ensemble. Il ne persiste qu'à un certain point de la convexité (scissure de Rolando dans sa partie supérieure, sillons pariétaux), un léger exsudat de pus verdâtre. Il n'y a pas de liquide louche dans les ventricules.

La substance corticale est peu congestionnée. Il n'y a pas d'exsudat purulent à la base, ni dans la scissure de Sylvius, ni au pourtour des nerfs optiques.

Les méninges spinales sont congestionnées et ne présentent en aucun point d'exsudat purulent.

Poumons. — Un peu de congestion du sommet droit. Ganglions du hile intacts, sauf l'un d'entre eux qui est caséux.

Cœur. — Les deux valves de la mitrale sont un peu épaissies au niveau de leur bord libre.

Reins. — Augmentés de volume, pâles, décolorés. A la coupe, les pyramides congestionnées contrastent avec le parenchyme décoloré.

Foie, rien. — *Rate, rien.*

Résultat des ponctions lombaires. — Première ponction, du 12 mars. Polynucléaires très altérés, très nombreux; quelques très rares lymphocytes, macrophages et cellules endothéliales.

Nombreux cocci en grains de café, extra et intra-cellulaires; quelques-uns ne prennent pas le Gram, mais la plupart d'entre eux sont volumineux, en grain de café et prennent le Gram.

Cultures sur gélose et gélose ascite donnent le lendemain des colonies abondantes, petites et blanches, fournies par un diplocoque en grain de café prenant le Gram.

Deuxième ponction, 14 mars. Polynucléaires très altérés. Nombreux diplocoques prenant le Gram.

Troisième ponction, 15 mars. Polynucléaires moins nombreux et moins altérés, quelques lymphocytes. Cocci moins nombreux.

Quatrième ponction, 21 mars. Liquide presque clair, contenant très peu d'éléments cellulaires. Quelques polynucléaires.

Ensemencement du sang, pratiqué le 16 mars. Huit cent. cubes de sang sont ensemencés dans un tube de gélose ascite fondue et coulée en boîtes de Petri. Au bout de quarante-huit heures, apparaissent deux petites colonies blanches, du volume d'une tête d'épingle.

Ces colonies sont formées d'un diplocoque en grain de café prenant le Gram, et présentant les mêmes caractères que celui trouvé dans le liquide céphalo-rachidien; le lendemain apparaissent de nouvelles colonies blanches qui, repiquées sur gélose simple, donnent des colonies larges, translucides au début, mais s'épaississant ensuite et formant en se réunissant une large traînée visqueuse, blanchâtre. L'ensemencement de l'urine sur gélose ascite a été négatif.

M. Dopter a bien voulu identifier l'agent que nous avons trouvé dans le liquide céphalo-rachidien et le sang de notre malade. Il a constaté que le microbe trouvé était un diplocoque en grain de café prenant le Gram. La majorité des cocci sont plus gros que ceux du méningocoque de Weichselbaum, quelques-uns sont de très gros cocci géants, ayant un volume triple ou quadruple des autres. Dans les premières colonies obtenues, la plupart des cocci prenaient le Gram, mais beaucoup se décoloraient. Par contre, après quelques repiquages, presque tous les cocci prenaient le Gram.

Le sérum antiméningococcique n'agglutine pas le germe trouvé.

Le diplocoque fait fermenter le lévulose, le dextrose, le maltose. Il présente donc les caractères du *diplococcus crassus* ou pseudo-méningocoque de Jæger.

On peut se demander pourquoi le sérum antiméningococcique a donné des résultats favorables dans ce cas, car ce sérum n'a pas d'action curative sur les méningites à pseudo-méningocoques. M. Dopter a constaté que le sérum de la malade agglutinait un échantillon connu de méningocoque de Weichselbaum, au taux de 1/50. Ce résultat l'a amené à penser qu'il s'agit, dans notre cas, d'une méningite à méningocoques de Weichselbaum, où l'agent causal a disparu très rapidement du liquide céphalo-rachidien, tandis que le *diplococcus crassus*, hôte fréquent de la cavité nasale, est venu infecter secondairement le liquide céphalo-rachidien et s'est diffusé dans le sang.

Il est vrai que la présence du méningocoque de Weichselbaum n'a pas été constatée dans le liquide céphalo-rachidien, mais, lors de la première ponction, nous avons été frappés de la présence simultanée dans le liquide, de nombreux diplocoques prenant le Gram, et de diplocoques, moins nombreux, plus petits, ne prenant pas le Gram. La culture du liquide céphalo-rachidien de la première ponction était

une culture pure de *crassus*, mais l'abondance des colonies a peut-être masqué de petites colonies de vrai méningocoque.

En résumé :

1° Le sérum antiméningococcique n'agglutine pas le microbe trouvé dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang;

2° Le sérum de la malade agglutine le vrai méningocoque au taux de 1/50.

3° Le sérum antiméningococcique a eu une action favorable et l'on peut penser qu'il s'agit bien d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques, mais infectée secondairement par le *Diplococcus crassus*.

M. Dopter (*Soc. méd. hôp.*, décembre 1907) a signalé l'existence de méningites méningococciques vraies où le méningocoque a disparu du liquide et où persiste un pseudo-méningocoque associé. Le *Diplococcus crassus* est, du reste, un habitant normal des cavités respiratoires et nous venons d'observer un cas de méningite tuberculeuse dans lequel la culture du liquide a montré la présence du *diplococcus crassus* associé au bacille de Koch.

**OBS. 4. — Méningite à *Diplococcus crassus*, présentée
par M. P. HARVIER, à la Société de Biologie, le 29 juillet 1911.**

Nous avons observé, chez un nourrisson, une méningite cérébro-spinale rapidement mortelle, due au *Diplococcus crassus*. Ce germe existait à l'état isolé et de pureté dans le liquide céphalo-rachidien. Chez le lapin, préalablement sensibilisé par une inoculation intraveineuse, nous avons pu, par une inoculation intracérébrale secondaire, réaliser avec ce microbe une méningite expérimentale.

Le liquide céphalo-rachidien du malade renfermait, avec de nombreux polynucléaires, des diplocoques prenant le Gram. L'ensemencement de ce liquide, sur les différents milieux solides, donnait, en vingt-quatre heures, des colonies arrondies, opaques, d'un blanc éclatant, constituées par des diplocoques groupés en amas pour la plupart. Chacun d'eux était constitué par deux éléments de forme ovoïde accolés l'un à l'autre, plus rarement par deux cocci en grain de café. Tous gardaient le Gram, même après décoloration intense par l'alcool-acétone. L'étude de la fermentation des sucres nous a permis d'identifier ce germe au méningocoque de Jæger-Heubner. La fermentation était positive avec les sucres suivants : glucose, lévulose, galactose, saccharose, maltose, lactose, et négative avec la mannite, la dulcité, l'inuline, l'arabinose et la raffinose. Ce germe n'était pas agglutiné par le sérum antiméningococcique. Sa résistance est très

grande : il n'a rien perdu de sa vitalité, après un séjour de deux mois à la température du laboratoire.

L'inoculation d'une culture sur bouillon, à la dose de 1 c. c. 1/2, à des souris, aussi bien sous la peau que dans le péritoine, est restée négative. Des lapins et des cobayes inoculés, soit par voie intra-veineuse, soit par voie intra-péritonéale, soit par voie intra-cranienne, même à plusieurs reprises et à fortes doses, sont restés indemnes.

Par contre, l'inoculation intra-cérébrale, chez le lapin déjà sensibilisé par une injection intraveineuse antérieure, détermine une méningite très nette. Un lapin reçoit, le 25 mai, dans la veine auriculaire, 10 cent. cubes d'une culture récente sur bouillon ; puis, le 21 juin, un demi-cent. cube d'une émulsion d'une culture sur gélose dans l'encéphale, après trépanation. Les jours suivants, l'animal est dans un état de torpeur accentué. Le 25 juin, il présente des accidents convulsifs ; l'animal agite continuellement la tête des deux côtés et se tient recroquevillé. De temps à autre, il a spontanément des secousses convulsives des pattes qui augmentent d'intensité après excitation. La respiration est très précipitée.

L'ensemencement en eau peptonée de 1 cent. cube de sang retiré de la veine auriculaire donne, au bout de vingt-quatre heures, une culture pure de *D. crassus*.

L'animal est sacrifié le jour même : pas de lésions viscérales, sauf une congestion intense des lobes inférieurs des poumons. Il n'y a pas trace d'exsudat sur l'encéphale ni sur la moelle ; le liquide céphalo-rachidien est très trouble et renferme une grosse quantité de lymphocytes, quelques cellules mononucléées et de nombreux diplocoques prenant le Gram. Ensemencé sur gélose, il fournit une culture pure de *D. crassus*. L'examen histologique du cerveau et de la moelle montre une réaction méningée légère généralisée (afflux de mononucléaires autour des vaisseaux avec de nombreux diplocoques). Nous n'avons constaté de microbes qu'au niveau des méninges et dans les cellules des plexus choroïdes. Signalons encore l'état du foie, dont les capillaires, très dilatés, renferment de nombreux diplocoques. Le sérum de l'animal agglutinait au 1/100 le germe isolé du sang et du liquide céphalo-rachidien.

Obs. 5 présentée, par MM. HUDELO et E. MERLE, à la Société médicale des Hôpitaux, le 5 mars 1909.

Dans notre première observation, il s'agit d'un malade, âgé de vingt ans, qui fut amené à l'hôpital Tenon dans un état extrêmement alarmant, et présentant une telle agitation qu'on ne pouvait l'inter-

roger sur le mode de début de sa maladie. Sa famille nous apprend qu'il était légèrement indisposé depuis une huitaine de jours, se plaignant de céphalée légère et d'abattement, lorsque, brusquement, deux jours avant son entrée, la céphalée avait augmenté et des vomissements bilieux répétés étaient apparus.

Le 4 décembre, jour de l'entrée, à la simple inspection du malade, on pense aussitôt à un syndrome méningé. Il est couché en chien de fusil, se retournant sans cesse dans son lit, et, portant la main à la tête, il pousse des gémissements continuels. Il a un facies hostile et répond par monosyllabes et avec mauvaise humeur aux questions qu'on lui pose. Un seul vomissement foncé le matin. Pas de selles.

Il existe une photophobie intense associée à une vive douleur à la pression des globes oculaires. Les pupilles sont égales, modérément dilatées et réagissent bien à la lumière; pas de strabisme. Trismus accentué.

Le malade se plaint d'une rachialgie intense : le rachis est douloureux à la palpation sur toute son étendue. Les muscles de la nuque sont contracturés, immobilisant la tête en extension. Le signe de Kernig est très accentué, la recherche en est douloureuse. Il y a de l'hyperesthésie cutanée.

Pas de raie méningitique. Les réflexes cutanés, abdominaux et crémasteriens sont exagérés; les réflexes tendineux sont normaux. Réflexe de Babinski en flexion.

Le pouls est à 140, un peu faible, mais régulier. La température est à 38 degrés. A ce premier examen, on ne trouve rien pouvant expliquer l'origine de ce syndrome méningé. Le malade n'a jamais présenté d'écoulement des oreilles. Pas de rhinite, ni même de coryza appréciable à ce moment. A l'examen des divers appareils, rien à signaler. La respiration est régulière, un peu accélérée dans son rythme. Pas de signe de tuberculose pulmonaire. Les bruits du cœur sont normaux, quoique manquant un peu d'énergie. La rate et le foie sont normaux. Les urines contiennent des traces d'albumine.

Rien à signaler non plus dans les antécédents. Le père est mort de pneumonie, la mère est bien portante; trois frères sont en bonne santé.

Le lendemain, 5 décembre, l'agitation est moins marquée. La température reste peu élevée (37°8), le pouls est régulier, mais la rachialgie et le signe de Kernig persistent. Pas de vomissements nouveaux. La constipation reste opiniâtre. L'albuminurie a disparu.

Une première ponction lombaire est pratiquée; on retire 20 centimètres cubes d'un liquide s'écoulant facilement, mais sans hypertension marquée, extrêmement trouble et floconneux. Après centrifuga-

tion, dépôt au fond du tube d'un culot purulent très considérable. Ce culot est exclusivement constitué par des polynucléaires extrêmement altérés et présentant les caractères des cellules de pus. La numération donne :

Polynucléaires	84
Grands et moyens monos	13
Lymphocytes	3

En même temps, on constate une extrême abondance de diplocoques en grain de café, presque tous intracellulaires jusqu'à 30 par champ d'immersion. L'aspect général de la préparation, colorée en bleu polychrome, rappelle exactement celui d'une préparation de pus blennorrhagique très riche en gonocoques. Ce diplocoque ne prend pas le gram. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur les caractères bactériologiques qui ont permis sa différenciation. Après la ponction lombaire le malade se déclare extrêmement soulagé.

Le 7 décembre, apparition d'un signe nouveau, et dont l'importance au point de vue étiologique mérite d'être signalée. Le nez tuméfié et cedématisé, devient le siège d'une inflammation intense et présente un aspect érysipélateux. De plus, il est parsemé de vésico-pustules du volume d'une grosse tête d'épingle et renfermant chacune une gouttelette de pus jaunâtre. Les fosses nasales sont obstruées par de volumineuses croûtes jaunâtres apportant une gêne respiratoire telle que le malade est obligé de respirer la bouche ouverte; tous ces symptômes s'accompagnent d'une vive douleur. Les vésico-pustules ne renferment pas de microorganismes, mais, après avoir étalé sur une lame un peu de mucus nasal, on y découvre, à côté de bactéries diverses, une grande quantité de diplocoques en grain de café, la plupart intracellulaires; certains polynucléaires en sont littéralement bourrés. De même que le diplocoque du liquide céphalo-rachidien, il ne prend que le Gram. Sous l'influence des grands lavages quotidiens, ces symptômes de rhinite s'amendent rapidement et disparaissent en quelques jours.

Le 8 décembre, on pratique une deuxième ponction lombaire. On retire 15 centimètres cubes d'un liquide présentant les mêmes caractères que celui de la ponction précédente. La formule leucocytaire ne s'est pas modifiée, mais les diplocoques sont devenus beaucoup moins abondants, à peine un ou deux par champ d'immersion. Ils sont tous intracellulaires; comme la première fois, cette ponction amène un notable soulagement.

Le 9 décembre. Troisième ponction lombaire. Le liquide est un peu moins louche, la formule leucocytaire ne s'est pas modifiée. Les diplo-

coques sont encore beaucoup plus rares que dans la ponction précédente.

Le 10 décembre, l'agitation a beaucoup diminué; le malade est calme, les selles ont reparu, les vomissements ne se sont pas reproduits. La rachialgie et le signe de Kernig persistent.

Quatrième ponction lombaire. — On retire 20 centimètres cubes d'un liquide toujours louche et présentant les mêmes caractères cytologiques que précédemment; toujours polynucléose marquée; les polynucléaires sont mieux conservés.

Le 11 décembre, l'agitation a fait place à une sorte de torpeur. Le malade n'est plus en chien de fusil, mais reste inerte et somnolent, étendu sur le dos. Il délire légèrement et présente de l'incontinence des sphincters; la langue est sèche, et la profonde dépression ne laisse pas d'être inquiétante.

Le 12 décembre. Cinquième ponction lombaire. Le liquide est beaucoup plus clair, presque limpide, mais contient encore quelques grumeaux. La formule ne s'est pas modifiée, mais les diplocoques ont disparu complètement.

Le 13 décembre la dépression est moins marquée, la langue est redevenue humide, le pouls est meilleur.

Le 15 décembre. Sixième ponction lombaire; on retire 15 centimètres cubes d'un liquide presque complètement limpide; le culot est minime, et la formule leucocytaire s'est notablement modifiée. La numération des éléments donne :

Lymphocytes	66
Polynucléaires.	31
Grands monos	3

Il y a donc eu depuis trois jours et coïncidant avec l'amélioration du malade une poussée lymphocytaire considérable, puisqu'on ne trouvait guère auparavant que 3 ou 4 p. 100 de lymphocytes. Il n'y a plus de diplocoques.

Le 16 décembre, au soir, le malade présente une brusque aggravation de tous les symptômes : la céphalée, qui avait presque complètement disparu, reparait avec une extrême intensité, le malade s'agite et crie sans cesse : « Ma tête! ma tête! » Subdélire. La température remonte à 39 degrés.

On fait alors une septième ponction lombaire, et on retire un liquide très louche, et donnant par centrifugation un culot abondant. La numération fournit :

Polynucléaires	81
Lymphocytes	12
Grands monos.	4

Il y a donc eu un brusque afflux de polynucléaires, de formation récente, car ils sont à contours nets et parfaitement conservés.

Le 17 *décembre*. La ponction lombaire a beaucoup soulagé le malade; la céphalée est légère et la fièvre a de nouveau disparu.

Le 21 *décembre*, on fait une huitième ponction lombaire : liquide à peine louche. La formule leucocytaire indique la réapparition de la lymphocytose :

Lymphocytes	60
Polynucléaires	44
Grands monos.	6

Le 24 *décembre*. Le malade, très amélioré depuis sa dernière poussée, semblait presque complètement guéri et en pleine convalescence, lorsque, brusquement, la céphalée reparait, accompagnée de vomissements et d'une légère élévation thermique.

Le 25 *décembre*, on pratique une neuvième ponction lombaire, le liquide est un peu louche et donne un culot abondant.

La formule leucocytaire s'est de nouveau modifiée.

Polynucléaires	84
Lymphocytes	12
Grands monos	4

Il y a donc eu une nouvelle poussée aiguë avec afflux de polynucléaires, en tous points comparable à la précédente.

Le 26 *décembre*. Le malade va de nouveau beaucoup mieux, on pratique une dixième ponction lombaire. On retire 15 cent. cubes d'un liquide à peu près limpide. La formule leucocytaire montre le retour de la poussée lymphocytaire.

Lymphocytes	60
Polynucléaires	40

3 *janvier*. — L'amélioration continue, mais le signe de Kernig subsiste.

Onzième ponction lombaire : liquide absolument eau de roche. Culot de centrifugation presque inappréciable. Lymphocytose pure.

12 *janvier*. — Tous les phénomènes aigus ont disparu, mais le malade reste extrêmement faible et très amaigri; il présente de l'incontinence des sphincters et des phénomènes délirants intermittents. Pas de modification des réflexes, le signe de Kernig persiste à un degré léger.

Douzième ponction lombaire, liquide eau de roche. Malgré une centrifugation prolongée, le culot est invisible. Néanmoins, on y trouve encore quelques très rares lymphocytes.

30 janvier. — Le malade est maintenant en pleine convalescence et sa guérison peut être considérée comme complète; les légers troubles mentaux et l'incontinence des sphincters ont complètement disparu.

Le malade s'alimente et engraisse rapidement. Le signe de Kernig a disparu.

Restait à établir la nature exacte du diplocoque trouvé en si grande abondance dans le liquide céphalo-rachidien de la première ponction. Nous avons vu qu'il se montrait comme un diplocoque intracellulaire, en grain de café, ne prenant pas le Gram, et présentant par conséquent tous les caractères morphologiques du méningococcus intracellularis de Weichselbaum.

La culture du liquide céphalo-rachidien sur bouillon peptoné donna des résultats positifs en vingt-quatre heures; le bouillon est trouble et d'aspect homogène; on y trouve en culture pure des diplocoques, dont un certain nombre groupés en tétrade ne prenant pas le Gram. Les cultures sur bouillon glyciné poussent également avec facilité. Sur gélose simple, le microbe pousse mal, mais il se développe par contre avec une grande facilité sur gélose-ascite, donnant des colonies translucides, en nappe, et peu saillantes. Ce germe pousse donc avec plus de facilité sur les milieux usuels que ne le fait le méningocoque de Weichselbaum.

Plusieurs inoculations à la souris, pratiquées dans le tissu cellulaire, dans la cavité pleurale et dans la cavité péritonéale sont restées sans effet.

Notre collègue M. Dopter, à qui nous avons montré nos cultures, a bien voulu, avec la plus grande obligeance, identifier ce microbe d'une façon exacte et a établi que nous avons affaire au *Diplococcus siccus*, variété de pseudoméningocoque qui se distingue du vrai méningocoque par les caractères suivants :

1° Les cultures sont sèches, adhérentes aux milieux solides et très difficiles à émulsionner dans les milieux liquides, les cultures de méningocoque étant, au contraire, beaucoup plus molles et d'une émulsion facile;

2° Le microbe, est fortement agglutiné par le sérum antiméningococcique à 1/100, plus faiblement à 1/200, mais il présente les mêmes caractères d'agglutination avec un sérum normal. Il n'est pas agglutiné par l'eau physiologique;

3° L'épreuve de la fermentation des sucres a montré qu'il faisait fermenter le glucose, le maltose et le lévulose, alors que le vrai méningocoque ne fait pas fermenter le lévulose.

La différenciation du diplocoque trouvé dans les fosses nasales n'a pas été faite d'une façon complète, mais nous avons pu l'isoler et en

obtenir des cultures pures sur gélose-ascite, ayant les mêmes caractères macroscopiques et microscopiques que celles du diplocoque du liquide céphalo-rachidien; il s'agit donc bien, selon toute vraisemblance, du même agent pathogène.

OBS. 6. — **Méningite à D. flavus.** BAGINSKY, observation 5, dans l'article : Ueber Meningitis cerebrospinalis pseudo-epidemica, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1907, p. 388.

L'enfant, âgé de un an et onze mois, fut amené à l'hôpital le 19 février 1907; il était dans le coma, avec une forte raideur de la nuque et 40 degrés de température. Il mourut dès le 3^e jour, après être resté sans connaissance avec une raideur de la nuque, une contracture générale très marquée et 41°5 de température tout à fait à la fin.

L'autopsie montra une méningite purulente en nappe, de toute la convexité du cerveau, et très peu de la base. Pas de tuberculose. La moelle épinière est libre de tout enduit purulent; la pie-mère est un peu terne avec des reflets rouge jaunâtre. Légère otite des deux côtés.

Les recherches bactériologiques ont donné les résultats suivants: Le pus de la convexité du cerveau contient des cocci disséminés, sans aspect caractéristique.

Dans la culture I sur agar en boîtes ou en tubes ont poussé des staphylocoques blancs et dorés. Mais, en outre, on voit : des colonies délicates, très ténues que l'examen microscopique montre constituées par des germes ayant l'aspect de streptocoques. Après repiquage sur agar-sérum et sur agar ordinaire, ils poussent assez abondamment en confluant. En bouillon, dépôt assez épais. Ils sont Gram positifs.

L'inoculation à la souris (1/2 cc.) la tue après deux jours. Les préparations directes du sang du cœur de l'animal montrent les leucocytes chargés de cocci ressemblant à des méningocoques. Ils se présentent sous la forme de diplocoques, les uns extra, les autres intracellulaires. Repiqués sur agar, ces germes poussent bien à la température de la chambre, contrairement au méningocoque; leurs cultures ont un aspect jaunâtre: ils sont Gram positifs. Cultivés en bouillon, ils ne présentent ni chaînettes, ni tétrades. Ils sont vraisemblablement des *M. flavus*.

Dans quelques milieux de culture ensemencés avec le pus de la convexité du cerveau, il pousse aussi des colonies délicates qui, réensemencées sur bouillon, forment des chaînettes longues et typiques de streptocoques. Ils sont pathogènes pour la souris. La moelle fournit des résultats analogues à ceux du cerveau.

Dans le pus de l'oreille gauche : des staphylocoques, des pneumocoques qui, inoculés, donnent des microbes encapsulés chez la souris.

Ni avec le pus du cerveau, ni avec celui de la moelle ne cultiveront des pneumocoques.

OBS. 7, de PROCHASKA, in *Thèse* de FAURE-BEAULIEU.

B... H., dix-neuf ans, garçon de brasserie, est apporté à l'hôpital le 24 octobre 1903 dans un état très grave. Le 22 octobre, il est tombé malade avec une fièvre élevée. Depuis le 23 octobre sont apparus des symptômes de méningite. Le malade, inconscient, ne peut donner par lui-même de renseignements. D'après sa mère, tout le reste de la famille aurait une bonne santé ; lui-même aurait eu la rougeole dans l'enfance et pas d'autre maladie depuis.

24 octobre. — Homme de taille moyenne, de charpente peu robuste. Peau pâle et sèche ; température axillaire, 39°1. Coma complet ; le malade fait seulement de temps à autre quelques mouvements des mains pendant qu'on l'examine. Raideur de la nuque très marquée, la tête est très peu mobilisable latéralement, pas du tout en avant : on peut soulever le malade par l'occiput. Pas de plaie ni de cicatrice. Yeux à moitié ouverts, globes tournés en haut et en dedans. Pupilles normales réagissant vite et bien à la lumière. Enduit fuligineux sur les lèvres et la langue. Pas de cicatrices au cou, pas d'adénites. Rien au poumon. Respiration régulière, accélérée à 32.

Rien au cœur. 100 pulsations. Ventre plat et tendu, rate et foie non palpables. Vésicule séminale gauche augmentée de volume.

Rien aux testicules. Réflexe crémasterien normal des deux côtés, de même le réflexe rotulien. Pas de Babinski.

A chaque contact, le malade crie et remue les mains. Il perd ses urines. Constipation. Pas de modifications du fond de l'œil.

26 octobre. — Apathie plus profonde, moins d'hyperesthésie cutanée. Par la ponction lombaire, il ne s'écoule pas de liquide.

28 octobre. — On peut recueillir un peu d'urine. On n'y trouve ni albumine ni sucre ni diazo-réaction. Pas de sédiments.

La température, dans les premiers jours, reste fébrile ; aujourd'hui, il y a des rémissions jusqu'à 37°4, mais le malade prend 0 gr. 30 de pyramidon.

30 octobre. — Inconscience moins complète, il demande à boire ; mais il retombe à midi dans le coma complet. Légère rougeur de la papille à l'examen ophtalmoscopique. Pouls à 180, petit, précipité. Respiration irrégulière, 60.

Sur bouillon-ascite se forment alors les pellicules minces caracté-

ristiques, et au microscope on reconnaît les caractères du gonocoque.

Par repiquage sur gélose-ascite, le microorganisme obtenu se comporte comme le gonocoque; il ne pousse pas sur gélose glycinée. Les petites colonies ne peuvent être considérées que comme des colonies de gonocoque, et on ne peut les confondre avec le méningocoque. Prise de sang à la basilique médiane.

31 octobre. — Mort à six heures du matin.

Autopsie, le même jour, à 10 heures. A l'ouverture du sac dural de la moelle, il ne s'écoule pas de liquide. Dans la région du renflement cervical, très forte hyperesthésie des méninges molles, vaisseaux de la pie-mère très tortueux; entre les renflements cervical et lombaire, il y a exsudat purulent, crémeux, adhérent, plus abondant encore sur les parties inférieures de la moelle. Sur les coupes, la moelle ne montre pas d'autres lésions qu'une rougeur diffuse dans la région cervicale, et quelques plaques calcaires dans la région dorsale.

Crâne dolichocéphale, diploé très développé. Coagulum récent dans le sinus sagittal supérieur. Légers dépôts de fibrine sur la face interne de la dure-mère; réplétion et état contourné des vaisseaux de la pie-mère; aux deux côtés des veines, il y a exsudation commençante. Dans les fosses de Sylvius, pas de tubercules, non plus que dans les autres régions du cerveau et de la moelle. Dans les régions isolées de la convexité cérébrale et de la base, il y a des dépôts petits, épais, jaunes, purulents, notamment dans la région du vermis cérébelleux supérieur. Oreille moyenne intacte des deux côtés.

Cerveau congestionné, vu sur les coupes longitudinales et transversales usuelles; quelques petits foyers isolés grisâtres, grands comme des têtes d'épingles.

Dans les poumons et le cœur, pas d'autres lésions que de petits foyers pneumoniques dans les deux lobes inférieurs.

Rate petite. Reins congestionnés, sans autre lésion macroscopique. La vessie contient un peu d'urine trouble, la muqueuse est saine, les plexus prostatiques montrent des thrombi frappants par leur quantité. Dans le milieu du testicule droit, il y a une formation radiée fibreuse. A la coupe de la prostate, on voit sourdre un bouchon purulent du conduit éjaculateur. Dans la vésicule séminale gauche, pus jaunâtre; la droite est normale. Dans l'urètre, pas de sécrétion purulente pas de rétrécissement.

Diagnostic anatomique. — Méningite purulente spinale; exsudats purulents sur le cerveau; foyers encéphaliques multiples, Schluck-pneumonie lobulaire des lobes inférieurs. Contenu purulent dans la vésicule gauche et le conduit éjaculateur. Cicatrice fibreuse du testicule. Thrombis des plexus prostatiques.

Examen bactériologique. — Dans les frottis du pus des vésicules séminales et des méninges, on colore par le bleu de méthylène des diplocoques intracellulaires qui ressemblent identiquement à ceux d'un frottis de pus urétral blennorragique.

Décoloration par le Gram.

Le pus méningé est ensemencé sur gélose-ascite et sur bouillon-ascite.

Les cultures montrent au bout de deux jours de petites colonies gris bleuâtre avec état granuleux au centre, bords lobés et fissures radiaires; les diplocoques, au microscope, sont identiques à ceux retirés du sang. Il ne pousse pas d'autres microbes.

Examen histologique. — Des morceaux de vésicule séminale et de moelle sont durcis au formol, à l'alcool et au liquide de Müller. Les coupes de vésicules montrent une accumulation de leucocytes, dont plusieurs contiennent des gonocoques décolorés par le Gram. De même, dans les dépôts purulents de la moelle, on voit par places des diplocoques intracellulaires, tantôt peu nombreux, tantôt très nombreux dans chaque cellule.

Dans certains endroits des préparations, les leucocytes chargés de gonocoques sont les uns contre les autres; ailleurs, on ne trouve pas de diplocoques, les diplocoques libres sont très rares.

Les amas de leucocytes se voient particulièrement dans la région des cornes postérieures et, entre celles-ci, séparent en partie les racines rachidiennes; çà et là, les noyaux des leucocytes sont mal colorables par l'hématoxyline. Les vaisseaux sanguins des méninges sont fortement remplis de sang. Dans la moelle même, les coupes faites à différentes hauteurs ne montrent pas de lésions; dans les coupes durcies au Müller, il n'y a pas de foyers myélitiques, seulement de légères lésions superficielles.

OBS. 8. — **Un cas de méningite gonococcique.** par le D^r R. DE JOSSELIN DE JONG, moniteur de bactériologie à l'hôpital de Rotterdam, in *Centralblatt für Bakt. und Parasitenkunde*, Bd XLV, 1908, p. 504-507.

H... R..., âgé de dix-neuf ans, ouvrier, célibataire, entre à l'hôpital le 30 mai 1907.

Le 17 mai, il rentrait chez lui après son travail, lorsqu'il se sentit malade, éprouvant déjà depuis plusieurs jours des maux de tête et de la lassitude. Il avait déjà remarqué qu'il ne pouvait ouvrir la bouche toute grande. Il n'avait éprouvé ce fait qu'un seul jour. Il déclara avoir déliré un jour au début de sa maladie et jamais depuis.

Maintenant il se plaint : de fièvre, d'une toux légère après laquelle il rejette quelques crachats blancs, de manque d'appétit, mais d'une soif intense. Un peu de constipation. Miction normale.

Il a toujours été bien portant, il n'a jamais eu d'écoulement d'oreilles.

Il n'a souvenir d'aucun trauma et n'a jamais saigné du nez.

Pendant la nuit, il transpire abondamment. Il est très amaigri.

Père et sœur (une) bien portants. Mère morte d'influenza.

Etat actuel, 1^{er} juin 1907. — Le malade est dans le coma complet, il est très pâle, pas d'herpès labial. La langue est rouge, humide, un peu chargée. Les pupilles, d'égale grandeur, réagissent bien à la lumière. Les mouvements des yeux sont normaux.

Les fonctions du système nerveux ne dénotent aucun trouble.

Le pouls est à 68, non dicrote, régulier. Respiration régulière. Température élevée, au premier jour, 39°7.

Pas de dermatographisme.

La raideur de la nuque et le signe de Kernig sont constatés de façon certaine. Aucune douleur à la pression sur le crâne. Pas de vomissements.

Sauf une légère diminution d'intensité des bruits transmis par la percussion d'un sou au sommet de la partie gauche du thorax, les organes du thorax sont normaux.

De même, l'abdomen ne présente rien d'anormal,

Foie et rate non perceptibles; pas de météorisme. Pas d'éruption. Pas d'œdème. Réflexes rotuliens normaux.

Les urines contiennent des traces d'albumine, pas de sucre. Dans les sédiments, une masse de corpuscules.

Diazoréaction négative.

Les crachats me parurent devoir être examinés : ni tuberculose ni pneumocoques.

Les recherches d'agglutination par le procédé de Widal furent négatives, typhus et paratyphus, toutes deux 1/2 6.

Le malade était à l'hôpital depuis quelques jours, lorsqu'on constata à la pression de l'urètre un écoulement purulent; celui-ci contient du gonocoque en quantité énorme, presque à l'état de culture pure, intra et extra-cellulaire.

Un examen plus détaillé montre l'existence d'une urétrite gonococcique antérieure.

La fièvre est intermittente, le malade fait connaître alors que, le 9 mai, c'est-à-dire trois semaines avant son arrivée, il a pratiqué son dernier coït, et que, depuis, il n'a jamais éprouvé aucun écoulement urétral ni aucune miction douloureuse.

Le 18 juin, une ponction lombaire est pratiquée ; elle montre que la pression, dans le canal rachidien est élevée ; un liquide légèrement trouble sort par la canule. 10 cent. cubes de ce liquide de ponction me furent envoyés ; je n'ai pu trouver ni méningocoques ni gonocoques.

Dans l'intervalle, le jeune homme présentait toujours les signes d'une méningite très évidente. La raideur de la nuque et le signe de Kernig sont manifestes le 27 juin. Les réflexes rotuliens sont exagérés des deux côtés. Le malade maigrit énormément.

Le dermatographisme est marqué.

Le 26 juin, une deuxième ponction lombaire est pratiquée. (Voir le résultat de l'examen bactériologique plus loin.)

Le jour suivant, la force musculaire des membres supérieurs est diminuée, les réflexes ne sont pas modifiés, la sensibilité est normale. La force des membres inférieurs est aussi un peu diminuée. Le malade se tient facilement debout, les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux à gauche, mais disparus à droite. Les réflexes plantaires ne sont troublés d'aucun côté, peut-être un peu augmentés, pas de clonus. Aucun trouble de la sensibilité. Pas de troubles du côté des sphincters. Pas de décubitus acutus. L'abdomen est un peu affaissé.

Le 2 juillet, un léger degré de surdité et une diminution des mouvements des yeux du côté droit.

On observe un changement très rapide du teint. Le soir, délire très marqué. Le bras droit est raide, la jambe droite a des convulsions. Mictions involontaires.

Le jour suivant, 3 juillet, il est très abattu, il a de l'incontinence d'urine. Les pupilles sont très dilatées, elles réagissent très peu à la lumière, sont également grandes.

Une nouvelle ponction lombaire est faite : on prélève 25 cent. cubes d'un liquide légèrement trouble, dans un tube stérile avec toutes les précautions aseptiques possibles.

La tension du liquide dans le canal rachidien était très élevée. A la suite de cette ponction, on constate une amélioration très rapide.

Déjà, dès le lendemain de cette ponction, le patient fut beaucoup mieux ; les signes de compression cessèrent ; le malade est tranquille et a entière connaissance. La céphalée est très diminuée. L'incontinence d'urine est passée. La pâleur décroît. Les réflexes sont normaux, ainsi que la sensibilité.

Le 9 juillet, le malade se trouve beaucoup mieux ; tandis que, dans le cours des semaines précédentes, il voyait double, il voit maintenant de nouveau fort bien.

La raideur de la nuque est en grande partie disparue, le signe de Kernig est encore perceptible, mais à un degré négligeable.

Aujourd'hui, le 5 août, le malade ne présente plus de signes de maladie quels qu'ils soient.

Il n'a pas de fièvre; il a un excellent appétit.

Raideur de la nuque, signe de Kernig, et autres signes méningés sont disparus entièrement.

OBS. 9. — I. D. BIEK. Contribution à l'étude de la méningite aiguë gonococcique. *Wratschebnaja gazeta*, 1907, n° 46, analyse in *Zentralblatt für innere Medizin*, n° 6, p. 144, Bd 29^e, 1908.

Observée sur un malade, qui contracta une gonorrhée en septembre 1905, soigné par le permanganate de potasse, vit son écoulement disparaître et se considéra comme guéri.

Environ un an après, il tomba malade et il mourut avec des signes incontestables de méningite.

L'autopsie confirma le diagnostic posé pendant la vie. Les méninges molles étaient injectées et un peu troubles.

Entre l'arachnoïde et la meninge molle de la partie antérieure de la surface convexe des deux hémisphères, on vit aux parties correspondantes du lobe frontal et pariétal, un amas d'exsudat séro-purulent, sous forme de foyers purulents ou de plaques irrégulières, qui étaient situés particulièrement à droite et sur les bords du sillon longitudinal.

L'examen microscopique montra dans le pus prélevé sur la meninge molle, comme aussi dans le sang du ventricule droit et les sécrétions urétrales, des gonocoques caractéristiques, et cela ne souffre aucun doute, que les gonocoques pénétrés dans la circulation ont pu de là gagner les différents organes.

OBS. 10. — **Méningite gonococcique**, par G. HENDERSON et RITCHIE (Edinburgh). *Review of Neurology and Psychiatry*, vol. VII, n° 2, p. 75-87, février 1909, analyse de la *Revue de Neurologie*.

Un homme de vingt-trois ans, robuste, et de santé parfaite jusqu'alors, est pris, le huitième jour d'une blennorrhagie, de fièvre, de céphalée intense avec rigidité de la nuque; quelques vomissements. Le lendemain, on fait une ponction lombaire, qui donne un liquide trouble s'écoulant sous forte pression; des polynucléaires, pas de microbes. La ponction lombaire procura un soulagement très marqué, mais qui ne se maintint pas; elle fut répétée cinq jours plus tard, et, dans les préparations, on constata un diplocoque ne prenant pas le Gram, libre ou inclus dans les polynucléaires.

Cependant, le genou droit du malade était devenu douloureux, il

était tuméfié; l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil du côté droit était prise de même façon.

Ultérieurement, la maladie évolua avec des phases d'aggravation chaque fois jugulées par la ponction lombaire, dont l'effet fut toujours sédatif. Pas d'autres incidents qu'un hoquet qui dura huit jours et faillit compromettre la vie du malade, alors que les dangers de la méningite étaient déjà atténués.

Pendant les cinq semaines de maladie, sept ponctions lombaires furent pratiquées. Ce fut le seul traitement actif. Les arthropathies guérirent, elles aussi, si bien qu'après une convalescence de quelques semaines, le sujet avait repris son état de santé antérieur sans être affligé de ces séquelles que laisse trop volontiers après elle la méningite méningococcique.

La vérification du diagnostic de l'agent pathogène de cette méningite aiguë avec arthrites, et consécutive à une urétrite gonococcique, concentre l'intérêt : un diplocoque avait été constaté dans le liquide céphalo-rachidien ; mais il restait à savoir si une infection gonococcique générale s'était manifestée par une méningite et des arthrites, ou bien si l'infection avait été double : gonococcique (urétrite) et méningococcique (méningite et arthrites) ; aucune tentative de culture ne réussit.

Du liquide céphalo-rachidien de la ponction du dixième jour fut inoculé dans le péritoine de trois souris et d'un jeune cochon d'Inde. Le bon état persistant de ces animaux ne s'accorde pas avec la nature méningococcique de l'infection.

L'agglutination fournit une preuve positive : le sérum du malade, recueilli au vingt-sixième jour de sa maladie, agglutinait complètement les suspensions de gonocoque (1 p. 100) en trois heures, alors qu'il n'avait qu'une action agglutinative très faible sur le méningocoque.

Enfin, la fixation du complément a établi d'une façon indiscutable la nature de l'infection ; les auteurs mettaient en présence : 1 cent. cube d'une suspension de gonocoque (antigène), du sérum de cobaye (complément), du sérum du malade inactivé (anticorps), des globules rouges de bœuf et l'anticorps hémolytique. Dans une autre série d'expériences, la suspension de gonocoque a été remplacée par la suspension de méningocoque. Tandis que, dans les premières séries d'expériences, l'hémolyse se faisait mal ou ne se faisait pas, dans la deuxième série (méningocoque), cette hémolyse fut toujours complète. La conclusion s'impose : le sérum du malade contenait un anticorps gonococcique thermostable, mais pas d'anticorps méningococcique.

Voici maintenant des observations de méningite dues à des cocci Gram négatifs, qui, incontestablement, ne sont pas des

méningocoques, mais dont l'identification complète n'a pu être réalisée. S'agit-il de pseudoméningocoques ou de ces germes que nous étudierons sous le nom de paraméningocoques ?

Dans trois observations, il s'agit de pseudo, sans qu'il soit possible de faire entrer ces germes dans une des races particulières que nous avons décrites.

Dans une autre observation, celle observée à l'hôpital Pasteur, il s'agit peut-être de para, mais les recherches bactériologiques sont poursuivies, et une détermination exacte sera donc possible : l'observation et l'étude bactériologique, seront, du reste, ultérieurement publiées.

OBS. 11, inédite des D^{rs} DARRÉ et DUMAS (1). — **Cas de méningite due à un germe voisin du méningocoque**, observé à l'hôpital Pasteur.

Gabrielle G..., vingt-neuf ans, entre le 23 avril 1912, à l'hôpital Pasteur.

Le début de sa maladie remonte au 17 mars 1912; ce jour-là, elle s'est sentie indisposée, se plaignant de fatigue, de malaise général, de courbature. Le lendemain, lundi 18 mars, est apparue une céphalée violente, qui a persisté le lendemain s'accompagnant de troubles de la vue (amblyopie). Les symptômes persistent sans amélioration, et le médecin appelé constate tous les signes d'une méningite cérébro-spinale. Le 22 mars 1912, on pratique pour la première fois une injection intrarachidienne de 30 cent. cubes de sérum antiméningococcique de Dopter. La ponction est suivie d'une amélioration considérable qui se poursuit le lendemain samedi 23 mars. Mais, le soir, la céphalée reprend, elle s'accroît le lendemain 24 mars, et on doit pratiquer une seconde injection de sérum : cette fois, l'amélioration n'est pas aussi nette; dès le soir, les douleurs ont réapparu, la contracture est intense et on a recours aux bains chauds à 38 degrés. A partir de ce moment, les symptômes méningés persistent sans s'amender malgré dix-sept ponctions suivies d'injection de sérum, pratiquées du 17 mars au 22 avril; malgré les bains chauds, les frictions de collargol, les injections d'électrargol, les badigeonnages de gaïacol, les phénomènes généraux (fièvre, accélération du pouls, état typhoïde) ne cessent de s'accroître; des crises convulsives sont survenues à plusieurs reprises

(1) Nous remercions vivement les D^{rs} Darré et Dumas d'avoir bien voulu nous communiquer cette très intéressante observation.

pendant cette période. A partir du 15 avril, le cœur commence à fléchir et on doit avoir recours aux injections de caféine, de spartéine et d'huile camphrée; le 20 avril, apparaissent des signes de broncho-pneumonie, et, sur les conseils de M. Dopter, la malade est amenée à l'hôpital Pasteur. Nous ne possédons que les résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué par M. Dopter le 19 avril : le liquide est purulent, le culot est constitué presque exclusivement par des polynucléaires, qui, pour la plupart, ne sont pas dégénérés; on trouve de très rares microbes rappelant absolument le méningocoque : cocci ne prenant pas le Gram, pour la plupart intracellulaires.

Au moment de son entrée à l'hôpital, le 23 avril 1912, on constate un état extrêmement grave. La malade a maigri considérablement, les masses musculaires elles-mêmes ont fondu. La peau est couverte d'éléments éruptifs très variés; on distingue sur la face postérieure du thorax et sur la région lombaire des plaques rouges, suintantes, consécutives à l'application d'une substance irritante (ammoniaque), faite en ville par un charlatan; on note, d'autre part, au niveau des jointures (coudes, poignets, genoux, cou-de-pied), ainsi que sur les joues, un érythème infectieux, scarlatineux, presque purpurique; de plus, sur le tronc et sur la face de flexion des membres se voient des papules urticariennes consécutives aux injections de sérum. Les extrémités sont froides et cyanosées.

Les signes de méningite cérébro-spinale sont extrêmement accusés : la malade a une raideur tétanique; elle est en opisthotonos, la tête en hyperextension, les membres inférieurs raidis dans la demi-flexion; les membres supérieurs eux-mêmes sont contracturés, mais moins fortement. Le signe de Kernig est net et sa recherche fait pousser des cris à la malade. Il existe une hyperesthésie généralisée très intense, et les moindres mouvements provoquent de très violentes douleurs; ces troubles sensitifs sont en rapport avec l'existence de radiculites que traduisent aussi l'amyotrophie et les troubles des réflexes. Les réflexes tendineux sont abolis. Les mouvements spontanés des membres supérieurs et inférieurs se font très difficilement, mais il ne paraît pas y avoir de paralysie. Le signe de Babinski est nettement positif à droite. Du côté des nerfs craniens, on constate seulement un léger strabisme. Les pupilles sont dilatées, inégales, mais réagissent à la lumière. Il ne semble pas y avoir de gros troubles de la vision ou de l'audition; mais ces examens sont difficiles en raison de la profonde obnubilation que présente la malade. Elle offre, en effet, tous les signes d'un profond état typhoïde : prostration, somnolence, alternant avec un délire de paroles, incontinence d'urine, lèvres fuligineuses, langue rôtie. On ne note pas de vomissements; la constipation est assez

marquée, mais cède cependant aux lavements. Le foie déborde d'un à deux travers de doigt le rebord costal. La rate est un peu augmentée de volume, mais est inaccessible à la palpation. Il n'y a pas de taches rosées. Le ventre est un peu ballonné.

Du côté de l'appareil respiratoire, on constate des signes de broncho-pneumonie, avec un foyer au niveau de la base gauche, un foyer plus petit au niveau de la base droite, et des râles de bronchite disséminés. La malade tousse fréquemment, a une respiration notablement accélérée (50 par minute).

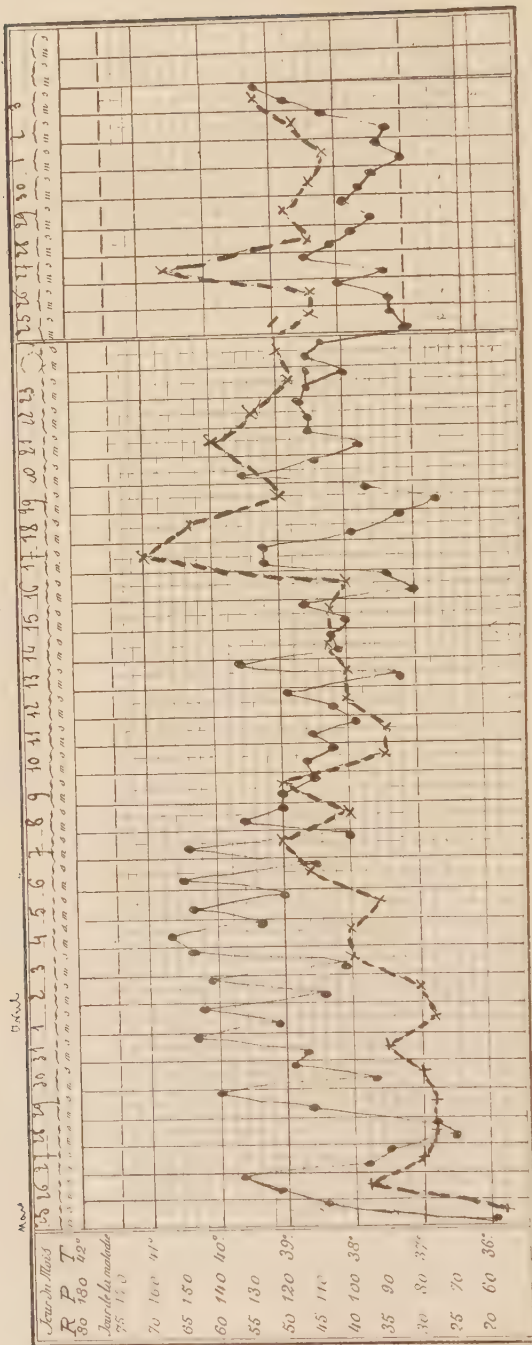
Les bruits du cœur sont sourds, mais réguliers; le pouls est petit, le cœur légèrement dilaté.

Les urines ne contiennent ni albumine ni sucre.

Le 24 avril, on retire par ponction lombaire un liquide trouble, riche en fibrine, en albumine, contenant de très nombreux polynucléaires et quelques cocci. On injecte 30 cent. cubes de sérum antiméningococcique. L'état reste le même; seuls les symptômes pulmonaires et cardiaques s'amendent sous l'influence des enveloppements frais et des ventouses, ainsi que des injections d'huile camphrée.

Le 25 avril, injection intrarachidienne de 30 cent. cubes de sérum antiparaméningococcique, sur les conseils de M. Dopter. Aucune amélioration.

Le 26, après avoir évacué 40 cent. cubes de liquide céphalo-rachidien, on injecte 40 cent. cubes de sérum antiparaméningococcique. Aussitôt l'injection terminée, la malade pousse des gémissements, puis, au bout de deux minutes environ, tombe dans le coma avec résolution musculaire, anesthésie complète contrastant avec l'hyperesthésie habituelle; les pupilles sont extrêmement dilatées; mais ce qui domine, ce sont les troubles respiratoires: la respiration devient bruyante, stertoreuse, pénible, ralentie considérablement, contrastant avec la polypnée habituelle; les mouvements respiratoires se ralentissent de plus en plus, deviennent irréguliers et superficiels; le pouls est extrêmement rapide, petit, presque imperceptible; le visage et les extrémités sont cyanosés et couverts d'une sueur abondante. La mort semble imminente. Ces accidents n'ont pas cédé à une injection d'éther. Cinq minutes environ après le début de ces accidents, nous pratiquons une nouvelle ponction; le liquide est extrêmement hypertendu; en un instant, nous pouvons en recueillir 55 cent. cubes et il nous aurait été possible d'en recueillir beaucoup plus; ce liquide est jaune, mais il est évident que le sérum est déjà fortement dilué et qu'il s'est produit subitement un afflux considérable de liquide ayant amené une compression de l'encéphale. Quelques instants après la ponction, la malade reprend connaissance, la respiration redevient rapide, l'hyperesthésie



et la contracture repa-
raissent, les pupilles
se contractent, la cya-
nose disparaît. L'état
n'a nullement été ag-
gravé en apparence par
ces accidents.

Le 27, l'état reste
aussi grave; le cœur
fléchit et l'on doit
avoir recours à l'in-
gestion d'adrénaline
(30 gouttes en vingt-
quatre heures).

Le 29, on pratique
une nouvelle ponction
lombaire. Le liquide
s'écoule goutte à goutte,
on en retire 30 cent.
cubes; on injecte en-
suite 30 cent. cubes de
sérum antiparaménin-
gococcique. Immédia-
tement apparaissent les
mêmes accidents que
nous venons de dé-
crire; leur apparition
est plus rapide encore
qu'après la ponction
précédente et leur in-
tensité est plus grande.
Aussi, immédiatement,
une à deux minutes
plus tard, nous pra-
tiquons une seconde
ponction qui donne
encore issue à un jet
de liquide à peine
teinté en jaune; en
quelques instants, on
peut en recueillir 50 c.
cubes. Comme précé-

demment, les accidents disparaissent immédiatement, et, en quelques minutes, la malade a repris son état habituel.

Dans la nuit, la situation paraît s'aggraver, la malade est demi-comateuse, la déglutition devient pénible.

Le 30 avril, nous pratiquons une nouvelle injection intra-rachidienne de sérum. Mais nous prenons soin préalablement de pratiquer une injection d'épreuve intraveineuse suivant la méthode de M. Besredka. Nous pratiquons une injection intraveineuse de 1 cent. cube d'une solution à 1 p. 10 de sérum antiméningococcique; quatre minutes plus tard, on injecte 5 cent. cubes de cette dilution; deux minutes après, troisième injection de 15 cent. cubes, suivie au bout de deux minutes d'une quatrième injection intraveineuse de 25 cent. cubes de la même dilution. Aussitôt après la première injection, la face devient rouge, les pupilles se dilatent légèrement, la respiration et le pouls sont un peu plus rapides; mais tous ces symptômes très légers disparaissent après quelques minutes, et, somme toute, cette injection d'épreuve est bien tolérée. Aussi, trente-cinq minutes après, nous injectons dans le rachis 30 cent. cubes de sérum antiparaméningococcique, après avoir retiré une égale quantité de liquide. On ne constate, cette fois, aucun accident important, on observe seulement une légère dilatation pupillaire, quelques fausses respirations qui disparaissent en quelques instants.

La situation paraît un peu moins grave; la malade est un peu plus consciente, la déglutition se fait mieux, les symptômes thoraciques sont moins marqués. Cette amélioration légère persiste le 1^{er} mai.

Mais, le 2 mai, la malade est de nouveau dans un état alarmant, plus abattue, la respiration s'accélère, le corps est couvert de sueur.

Le 3 mai, on pratique une nouvelle injection de 30 cent. cubes de sérum antiparaméningococcique; bien qu'on n'ait pas eu recours à la méthode de Besredka, cette injection ne détermine, cette fois, aucun accident. Mais l'aggravation constatée la veille s'accroît : la malade est demi-comateuse, avale très difficilement, la respiration est très rapide, le pouls imperceptible, la face cyanosée, les sueurs sont profuses; une escarre fessière est apparue. Vers 4 heures du soir, la malade tombe dans le coma; à 6 heures, elle entre en agonie et succombe à 9 h. 20.

Etude bactériologique.

Etude des caractères morphologiques. — Dans les liquides céphalo-rachidiens, les microbes sont peu nombreux, 5 ou 6 par champ d'immersion, pour la plupart extra-leucocytaires; ce sont des cocci en grain de café unis en diplocoques.

Dans les cultures sur gélose ascite, on trouve des diplocoques en grain de café; de place en place, on voit des formes un peu plus volumineuses. Mais l'aspect est très différent de celui des méningocoques, on ne voit ni les tétrades, ni les grandes formes hypercolorées.

Réactions colorantes. — Le microbe se décolore par la méthode de Gram; il est facile à colorer par les couleurs d'aniline; il n'est pas acido-résistant.

Caractères des cultures. — Le milieu de choix est la gélose ascite; les colonies arrondies, légèrement surélevées, grisâtres, rappellent celles du méningocoque.

Sur gélose ordinaire, pousse très mal.

Ne pousse pas sur gélatine.

Sur sérum de bœuf coagulé, donne de petites colonies fines, rappelant celles du streptocoque.

Dans le bouillon ascite, on note une culture assez abondante en vingt-quatre heures; le bouillon est trouble.

La culture est très faible sur bouillon ordinaire, sur eau peptonée glucosée.

Le lait n'est pas coagulé, même après ébullition.

Sur pomme de terre et pomme de terre glycinée, culture à peu près nulle.

Les cultures se font seulement à la température de l'étuve et sur les tubes capuchonnés.

Sur milieu anaérobie (gélose glucosée de Veillon), la culture est peu abondante, mais nette; on n'a pas de colonies sans production de gaz.

Caractères histologiques.

I. *Action sur les hydrates de carbone.* — Un premier examen, pratiqué le 19 juin, avait montré l'absence complète de fermentation des différents sucres : glucose, maltose, lévulose, mannite, saccharose. La recherche avait été faite sur gélose ascite tournesolée en tubes et en plaques de Petri, ainsi que sur bouillon ascite tournesolé. Des témoins avaient montré qu'aucune cause d'erreur ne pouvait exister; en particulier, un méningocoque type faisant fermenter les milieux glucosés et maltosés.

Un deuxième examen, pratiqué le 25 octobre, a montré une fermentation nette de glucose et de maltose : cet examen répété à 3 reprises a donné les mêmes résultats. Par comparaison avec un méningocoque, on a pu voir que la fermentation sucrée était très légère, les colonies étant à peine rosées alors que, sur les mêmes milieux, les colonies du méningocoque étaient fortement rouges.

Il semble donc que le germe, qui d'abord ne faisait fermenter aucun

sucré, a acquis, au bout de quelques mois, la propriété de faire fermenter le glucose et le maltose, mais d'une façon extrêmement légère.

II. *Action sur les albuminoïdes.* — Ne donne pas la réaction de l'indol sur les milieux peptonés.

III. *Vitalité.* — Le germe ne pousse qu'à 37 degrés. Il ne pousse pas à la température ordinaire. Les cultures ne résistent pas plus de trois à quatre jours, lorsqu'elles sont abandonnées à la température du laboratoire. A l'étuve, la vitalité sur les milieux ascite persiste pendant huit ou dix jours; mais le repiquage dans ces conditions ne réussit que si on ensemeence largement les nouveaux tubes de culture.

Inoculations aux animaux. — Tous les animaux inoculés sont restés indemnes, quelle que soit la voie d'inoculation (sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse). Plusieurs tentatives d'inoculations dans le cul-de-sac sous-arachnoïdien chez des lapins n'ont donné aucun résultat; pas de méningite appréciable.

Réaction vis-à-vis du sérum antiméningococcique. — 1° *Agglutination.* — Agglutination légère à 1 p. 100 et à 1 p. 200, nulle à 1 p. 400, le sérum agglutinant les races de méningocoques à 1 p. 1.000. Aucune agglutination avec le sérum de cheval normal non chauffé.

L'épreuve de la saturation des agglutinines montre qu'il s'agit d'une *coagglutination*: le sérum antiméningococcique saturé avec le méningocoque, n'agglutine plus le germe, pas même à 1 p. 10; au contraire, le sérum antiméningococcique saturé avec le microbe étudié, agglutine encore le méningocoque comme avant la saturation.

2° *Réaction de précipitation.* — L'extrait aqueux de ce coccus donne, en présence du sérum antiméningococcique, un précipité extrêmement léger, alors que le méningocoque donne un précipité abondant. Il ne précipite pas au contact du sérum de cheval normal.

3° *Epreuve du péritoine.* — Chez le cobaye traité par le sérum antiméningococcique, on n'observe aucune trace de bactériolyse, alors que chez le témoin injecté avec des méningocoques, la bactériolyse est totale.

4° *Epreuve de la veine.* — L'injection de 1 cent. cube de sérum antiméningococcique non chauffé et de 1 cent. cube d'une émulsion microbienne du coccus étudié dans la veine d'un cobaye de 250 grammes ne détermine aucun trouble chez l'animal, tandis qu'un animal témoin inoculé avec un mélange de sérum antiméningococcique et d'une émulsion intense par des méningocoques meurt foudroyé en trois minutes.

Réactions vis-à-vis du sérum antiparaméningococcique.

1° *Agglutination négative;*

2° *Epreuve du péritoine.* — Chez le cobaye traité la veille par le sérum antiparaméningococcique, l'injection intrapéritonéale du coccus étudié amène en vingt minutes une bactériolyse incomplète, mais indiscutable. Chez le témoin injecté avec du méningocoque, on ne note aucune bactériolyse.

3° *Epreuve de la veine.* — Le cobaye inoculé avec le sérum antiparaméningocoque et l'émulsion de notre microbe présente après deux minutes une légère angoisse, quelques secousses : mais il se rétablit complètement au bout de dix minutes.

Réactions vis-à-vis du sérum d'un lapin immunisé spécifiquement.

Le lapin a reçu du 17 mai au 10 août des injections progressivement croissante sous-cutanée et intraveineuse du coccus que nous étudions. Il a été saigné le 17 octobre et son sérum non chauffé a servi aux recherches suivantes :

1° *Agglutination.* — Ce sérum agglutine notre microbe à 1 p. 400, tandis qu'il n'agglutine pas le méningocoque à 1 p. 100.

2° *Réaction de précipitation.*

3° *Epreuve du péritoine.* — Chez le cobaye traité par le sérum, l'injection du méningocoque ne provoque aucune bactériolyse, tandis que l'injection de notre coccus amène en vingt-minutes une bactériolyse totale.

4° *Epreuve de la veine.* — Le cobaye inoculé avec un mélange de 1 cm³ de ce sérum et de 1 cm³ d'une émulsion épaisse de notre coccus présente, après quelques secondes, de l'angoisse, des secousses, de la dyspnée : il est immobile, le poil hérissé, présente quelques mouvements réflexes (se gratte le cou et les oreilles), puis se déplace avec une extrême difficulté, titubant. Cet état se prolonge pendant deux heures, au bout desquelles l'animal succombe.

En résumé, le microbe étudié n'est pas un méningocoque, comme le prouvent les réactions agglutinantes, l'épreuve du péritoine et de la veine pratiquée respectivement avec les microbes et les immunisés correspondants. Il se rapproche beaucoup du paraméningocoque, comme le prouve les façons dont il réagit vis-à-vis du sérum antiparaméningococcique dans les épreuves du péritoine et de la veine. Toutefois, il se distingue du paraméningocoque type par quelques caractères : la coagglutination assez élevée vis-à-vis du sérum méningococcique d'une part, et, d'autre part, le peu d'intensité des réactions vis-à-vis du sérum antiparaméningococcique en opposition avec l'intensité des réactions vis-à-vis de l'immuni-sérum spécifique obtenu chez le lapin.

Sur les conseils du professeur Lingelsheim, nous donnons

l'observation suivante qu'il a bien voulu nous communiquer. Il ne s'agit pas d'une méningite cérébro-spinale, mais l'étude bactériologique de cette observation présente un grand intérêt parce qu'elle montre quels caractères peuvent présenter certains cocci gram-négatifs et combien il est parfois difficile de les identifier d'une façon rigoureuse.

OBS. 12. — PAGENSTECHE et R. WISSMANN (de Strasbourg) apportèrent dans le *Klinische monatsblätter für Augenheilkunde*, en avril 1911, l'observation suivante :

Le 9 août 1910, une enfant de cinq mois, Anna H..., fut amenée de Lorraine à la clinique des maladies des yeux, à Strasbourg. Cette enfant était atteinte de panophtalmie ; mais elle présentait de plus une raideur de la nuque très marquée. Malheureusement, la mère ne permit pas que l'on fit la ponction lombaire. L'œil fut énucléé et il fut fait du pus un examen bactériologique complet.

Recherches bactériologiques.

Morphologie. — Dans les leucocytes, on trouve beaucoup de petits cocci de $0\mu,5$ à $0\mu,6$ de diamètre. Ces cocci sont intracellulaires et certaines cellules en sont bourrées. Ces microbes sont en diplocoques pour la plupart. Plus rarement, on trouve des cocci entre les cellules. Ces cocci sont toujours Gram-négatifs aussi bien dans les préparations que dans les cultures. Ils se colorent bien par les colorants ordinaires et particulièrement bien avec le bleu de Loeffler. Les cultures sur sérum de Loeffler montrent à la première génération de fins diplocoques ayant le même aspect que sur les préparations directes. Dans les premières générations, les microbes sont de forme identique, mais ce caractère disparaît dans les générations suivantes. Les préparations montrent rarement des tétrades.

Cultures. — Dans les premières générations, sur sérum de Loeffler et après vingt-quatre heures, on constate des colonies grisâtres, transparentes, nettement délimitées. Le microbe pousse mal en bouillon, et bien sur gélose glycinée. Pour le différencier du méningocoque, on a étudié la culture sur gélose ascite.

Gélose ascite. — Croissance abondante après dix-huit, vingt-quatre heures. Les colonies sont arrondies, transparentes et nettement délimitées. Leur diamètre est de 0,8 à 1 millimètre ; leur couleur est grisâtre. Au faible grossissement, la colonie apparaît nette, à surface légèrement granuleuse avec un centre plus sombre que la périphérie.

La couleur est gris jaunâtre avec un centre plus fortement teinté. Les vieilles colonies sont faiblement grises et à peine transparentes.

Gélose glycinée. — Même résultat que sur la gélose ascite.

Gélose. — La culture, pour les premières générations, se fait plus tardivement sur ce milieu que sur les deux précédents, mais, plus tard, la culture se fait bien et y devient rapidement aussi abondante que sur gélose ascite.

Gélatine. — La gélatine n'est pas liquéfiée, même après huit à dix jours. Le microbe y pousse extrêmement difficilement.

Bouillon. — Léger trouble.

Sérum de Læffler. — La culture se fait bien. Les colonies sont semblables à celles que nous venons de décrire, mais, après trois ou quatre jours, la culture prend une teinte *légèrement jaunâtre*.

Lait. — Le microbe pousse bien ; pas de coagulation même après huit jours, réaction alcaline.

Pomme de terre. — Après vingt-quatre heures, on ne constate pas de culture.

Indol. — Il n'y a pas de production d'indol.

En anaérobie. — Culture insignifiante.

Température. — Température maxima : le microbe meurt après cinq minutes à 50 degrés. Inversement, la culture est impossible après un séjour de quatre jours à la glacière. Ce germe ne pousse pas à la température de la chambre. Après six semaines de séjour à l'étuve, le repiquage est encore possible. Les cultures maintenues à la température de la chambre sont encore repiquables après six jours, mais ne le sont plus après quatorze jours.

Mouvement. — Pas de mouvement propre.

Les cocci sont souvent seuls, quelquefois en diplocoques, ils ne sont pas encapsulés.

Epreuve de fermentation des sucres. — A titre de contrôle, nous avons porté nos recherches en même temps sur un méningocoque, un *M. catarrhalis* et un *D. crassus* (Gàger). Ces germes provenaient du laboratoire de Kräl, à Prague.

TABLEAU I.

	MALTOSE	DEXTROSE	LÉVULOSE	LACTOSE	GALACTOSE	SUCRE de canne.
Méningocoque. . . .	+	+	0	0	0	0
<i>M. catarrhalis</i> . . .	0	0	0	0	0	0
<i>D. crassus</i>	+	+	+	+	+	+
Microbe étudié . . .	+	+	0	0	0	0

TABLEAU II. — Recherche de l'agglutination, faite à 4/250°.

	1/10°	1/25°	1/50°	1/100°	1/250°
Méningocoque	+	+	+	+	+
Germe étudié.	+	+	+	0	0
M. catarrhalis	+	+	0	0	0

Expérimentation sur les animaux. — Souris blanche. L'injection intrapéritonéale d'une émulsion de culture dans l'eau physiologique tue la souris après deux jours. Du sang du cœur et du péritoine, on put retirer des cocci, Gram négatifs. Dans le péritoine, il y avait un léger exsudat séreux et les anses intestinales étaient accolées.

Lapin n° 1. — L'injection intrapéritonéale de 2 cent. cubes d'une dilution d'une culture de vingt-quatre heures dans l'eau physiologique tue l'animal en sept jours. A l'autopsie : pneumonie diffuse. Rien dans le sang du cœur et dans le liquide péritonéal.

Expérimentation sur l'œil des animaux. — Dans ces quatre expériences, une culture de vingt-quatre heures fut aussi inoculée dans le corps vitré d'un lapin. Dans un seul cas, il y eut seulement de l'exsudation ; dans les autres, il y eut une infiltration purulente du corps vitré. Dans un cas, on put retrouver après deux jours nos cocci dans le corps vitré. Dans un deuxième cas, on retrouva aussi des cocci après quinze jours, mais ils étaient mêlés de staphylocoques. Une nouvelle inoculation au lapin resta négative.

OBS. 13. — Deux cas mortels de méningite cérébro-spinale non méningococcique causés par un coccus polymorphe, présentés par M. F. CHEVREL et M. J. BOURDINIÈRE, à la Société médicale des hôpitaux, le 18 octobre 1912.

CAS I. — Br... (Lucien), trente-huit ans, peintre. Ses parents sont morts de tuberculose pulmonaire. Il a dix-huit frères et sœurs vivants et bien portants. Il a eu une crise de coliques saturnines à l'âge de vingt ans, puis une pleurésie gauche, avec épanchement, à vingt-trois ans. Pas de syphilis (Wassermann négatif). Ethylisme net.

La maladie débuta brusquement le 20 novembre 1911. Br..., ayant couché en plein air la nuit précédente, il ressentit au matin des frissons, de vagues malaises, de la céphalée, des éblouissements et quelques nausées. Malgré ces symptômes, il continua son travail pendant quelques jours et put faire plusieurs lieues à pied pour venir à la consultation de l'Hôtel-Dieu de Rennes, le 28 novembre.

Le 29 novembre, le malade accuse une céphalée très vive. A l'examen, raideur de la nuque et du rachis, ventre en bateau, signe de Kernig, position en chien de fusil. Réflexes cutanés et réflexes tendineux

diminués. La langue est saburrale. Il n'y a pas de vomissements, mais une constipation opiniâtre. Le pouls est rapide (120 pulsations), mais régulier. Les urines sont normales, sans sucre ni albumine. Il y a quelques râles de bronchite, sans localisations. La température est de 37°5 le matin et de 38°7 le soir.

30 novembre. La température monte à 39 degrés et le malade délire. Une ponction lombaire fournit du liquide clair, sous faible pression.

Les trois premiers jours de décembre, la température s'abaisse, le délire disparaît, les troubles nerveux s'amendent. Les raideurs sont moins marquées, mais la céphalée persiste. Le pouls bat à 95 pulsations. Une ponction, pratiquée le 3 décembre, ramène un liquide légèrement trouble qui sort sous pression.

Le 4 décembre, la céphalée disparaît et tous les symptômes s'amendent. La température est à 36°2.

Les 5, 6 et 7 décembre, l'état reste bon. Quelques vestiges d'hypertonie musculaire persistent avec un peu de céphalée intermittente et peu vive.

Le malade commence à se lever le 8 décembre. Il reste apyrétique et son état général va s'améliorant progressivement jusqu'au 17 décembre, jour où quelques douleurs articulaires apparaissent.

Le 20 décembre, le malade éprouve un peu de céphalée, et sa température monte à 37°5. Les jours suivants, tout va bien et il se décide à sortir de l'hôpital le 28 décembre, lorsque, le jour même, la céphalée redouble.

Le 29 décembre, tous les signes de méningite ont fait leur réapparition : raideur de la nuque, signe de Kernig, position en chien de fusil, etc. La température est de 37°7, le pouls bat à 95 pulsations. Une ponction lombaire ramène un liquide à peu près clair et ne soulage pas le malade.

Le 30, l'état est le même. On fait une hémoculture.

Le 1^{er} janvier, injection de 20 cent. cubes de sérum antiméningococcique, à 10 heures du matin. Quelques instants après, le malade est pris d'angoisse, de sensation d'étouffement et de douleurs dans la région épigastrique. Au bout de quelques heures, surviennent des convulsions, puis le coma. Le malade succombe à 7 heures du soir.

Autopsie le 3 janvier. — La surface du cerveau montre des traînées purulentes qui s'insinuent entre les scissures. Il y a en certains points de véritables amas de pus jaune verdâtre, notamment au niveau de la face antérieure du bulbe et de la protubérance. Les coupes microscopiques ont montré une pie-mère aiguë intense.

Il existe des adhérences pleurales au sommet et à la base du poumon gauche, reliquat de la pleurésie ancienne. On ne découvre à l'œil nu

et au microscope aucune lésion tuberculeuse, mais de l'œdème pulmonaire. Les autres viscères sont normaux, sauf le foie, qui présente un léger degré de dégénérescence graisseuse.

Recherches de laboratoire.

Examen du liquide rachidien extrait le 1^{er} décembre, 12^e jour de la maladie :

Lymphocytose très abondante, presque exclusive.

Ensemencements négatifs sur milieux ordinaires et au sérum d'ascite.

Précipito-réaction nulle à cause de la précipitation spontanée dans les tubes témoins.

L'inoculation de 5 cent. cubes du liquide dans la cavité péritonéale du cobaye ne détermine aucune lésion.

Examen du liquide rachidien extrait le 3 décembre : Résultats identiques aux précédents.

Examen du sang le 3 décembre : Hémoculture et réaction de Wassermann négatives.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.	72 p. 100
Mononucléaires.	22 —
Gros lymphocytes.	5 —
Petits lymphocytes.	1 —
Eosinophiles.	0 —

Une troisième précipito-réaction est faite le 4 décembre 1911 sans résultat.

On a cherché vainement le méningocoque à deux reprises dans les fosses nasales.

L'amélioration de l'état du malade fait suspendre les recherches jusqu'au 30 décembre.

Examen du liquide rachidien retiré le 30 décembre :

La formule leucocytaire est encore caractérisée par de la lymphocytose. On aperçoit dans la préparation des diplocoques qui sont, suivant les points, isolés ou en amas et de fins bacilles. Ces microbes ne prennent pas le Gram. La culture du liquide est fertile.

La précipito-réaction donne les mêmes résultats inutilisables que précédemment.

Formule leucocytaire sanguine :

Polynucléaires.	59 p. 100
Mononucléaires.	29 —
Lymphocytes.	5 —
Eosinophiles.	6 —

Hémoculture le 31 décembre 1911.

Cette hémoculture donne un résultat positif. 20 cent. cubes de sang sontensemencés sur des ballons de bouillon de 100 cent. cubes. On obtient au bout de quarante-huit heures deux sortes de germes : 1° un diplocoque semblable à celui qui a été aperçu la veille dans le liquide rachidien ; 2° un bacille se présentant sous la forme de filaments de longueur et d'épaisseur très variables, rectilignes ou contournés en divers sens. Ces deux éléments se décolorent par la méthode de Gram.

Examen microscopique des frottis prélevés pendant l'autopsie à la surface du cerveau.

Au point de vue cytologique, l'exsudat est constitué surtout par des lymphocytes. Il existe cependant quelques polynucléaires.

Parmi ces éléments, on retrouve le diplocoque et le bacille précédemment décrits et dont les caractères seront donnés plus loin.

CAS. II. — Vel... (Marguerite), âgée de quatre mois, née à terme, de parents bien portants, nourrie au biberon, s'est développée sans incidents notables jusqu'à la fin du troisième mois. Elle entre à l'Hôtel-Dieu de Rennes, salle Sainte-Eugénie, le 3 novembre 1911, avec le diagnostic d'athrepsie.

L'enfant a dépéri depuis un mois et pèse 3 kil. 280. Le début des accidents a été brusque : convulsions et vomissements sont les symptômes apparus les premiers au commencement d'octobre 1911. Depuis, elle n'a cessé de vomir et de présenter des crises convulsives. La dernière a eu lieu le 31 octobre. En outre, l'enfant tousse depuis quinze jours.

A l'examen, on est frappé par l'état de cachexie de la petite malade, dont la faiblesse est telle qu'elle n'arrive pas à pousser des cris. Le corps est raide, la tête en hyperextension très marquée. Les yeux sont convulsés en haut. On note de temps à autre du nystagmus. Les membres sont fléchis et raides. Le ventre est plat et sa paroi est contractée.

L'enfant vomit tout ce qu'on essaie de lui faire ingérer. Elle présente de la diarrhée. Dans toute la poitrine, on entend des râles de bronchite.

La malade est réchauffée et enveloppée dans l'ouate recouverte de taffetas gommé. On fait, matin et soir, une injection sous-cutanée de 20 cent. cubes de sérum artificiel, additionné de 5 centigrammes de citrate de caféine.

Le 7 novembre, une ponction lombaire donne issue à une petite quantité de liquide trouble, jaunâtre, très épais. Ce liquide contient des

lymphocytes surtout et quelques polynucléaires. On n'aperçoit aucun microbe à l'examen direct, mais les cultures sont fertiles et permettent d'isoler un diplocoque associé à un bacille très polymorphe. Les deux organismes se décolorent par la méthode de Gram.

L'enfant reste dans un état stationnaire jusqu'au 15 novembre, bien que le dépérissement s'accroisse encore chaque jour. Les germes rencontrés dans le liquide rachidien étant très différents du méningocoque de Weichselbaum, on ne pratique pas d'injection de sérum anti-méningococcique.

Le 16 novembre, apparaissent des convulsions généralisées, la température s'élève progressivement jusqu'à 39 degrés.

Le 17, la température atteint 41°5 et l'enfant succombe.

AUTOPSIE le 18 novembre, vingt-deux heures après la mort.

À l'ouverture du crâne, les hémisphères cérébraux apparaissent très volumineux. Pas de congestion des méninges molles, dont l'aspect extérieur est normal au niveau de la convexité. En extrayant les hémisphères, on détermine l'issue d'une grande quantité de liquide trouble, environ 300 cent. cubes. Les hémisphères s'affaissent aussitôt, leur surface devient concave et l'écorce cérébrale présente de véritables rides.

Au niveau de la base, on constate l'existence d'un exsudat très épais, visqueux, très adhérent, de couleur jaune verdâtre, surtout abondant à la partie antérieure du bulbe et de la protubérance, remplissant toute la cavité sous-arachnoïdienne au niveau du confluent inférieur et du lac cérébelleux inférieur. À la coupe des hémisphères cérébraux, les ventricules latéraux sont extrêmement dilatés. Leurs prolongements occipital et sphénoïdal sont remplis du même pus concret, visqueux et adhérent.

La coupe du cervelet révèle l'existence d'un abcès du volume de 2 cent. cubes environ, occupant la partie inférieure et externe du lobule digastrique et rempli de pus semblable au précédent. Cet exsudat se retrouve au niveau de la moelle, dont les enveloppes sont légèrement congestionnées, sous forme de traînées longitudinales surtout abondantes à la partie inférieure.

L'autopsie des poumons met en évidence des noyaux de bronchopneumonie occupant tout le lobe inférieur gauche.

L'examen microscopique et les cultures de l'exsudat purulent prélevé à l'autopsie révèlent les mêmes germes que précédemment.

L'inoculation du liquide céphalo-rachidien prélevé pendant la vie ou sur le cadavre dans la cavité péritonéale du cobaye n'a produit aucune lésion.

Caractères fournis par l'étude des germes isolés (1).

Le coccus isolé par nous du liquide céphalo-rachidien, du sang ou des exsudats de nos malades est un diplocoque présentant l'aspect du méningocoque, mais de dimensions moindres ($1\ \mu$ 8 environ de diamètre). Dans les cultures sur milieux liquides, il est le plus souvent isolé, mais forme aussi des tétrades. Il prend aisément les couleurs d'aniline et se décolore par le Gram. Strictement aérobie, il se développe aisément sur tous les milieux. Sa température optima est de 37 degrés.

Polymorphisme. — Nous n'avons jamais réussi à le séparer d'un bacille extrêmement polymorphe que nous avons toujours retrouvé, même dans les colonies les mieux isolées. Ce bacille est relativement abondant dans les cultures récentes, il se raréfie ensuite dès le troisième jour, mais persiste encore au quinzième jour.

Dans les cultures jeunes, ce bacille est court et trapu ($4\ \mu$ de longueur sur $0\ \mu$ 8 de largeur). Il y a d'ailleurs des éléments beaucoup plus fins, d'autres beaucoup plus gros. L'épaisseur varie de $0\ \mu$ 4 à $1\ \mu$. Certains paraissent granuleux et ressemblent à des petits cocci mis bout à bout. A mesure que les cultures vieillissent, ce bacille s'allonge, forme des filaments plus ou moins flexueux, quelquefois même en vrille. Il peut atteindre de 9 à $20\ \mu$ et plus de longueur. Puis il devient très fin et se raréfie. Si, partant de ces vieilles cultures, on pratique des isollements sur gélose, le bacille ne forme jamais de colonies séparées, mais on le trouve avec ses formes jeunes dans les colonies formées par les cocci. Ces deux éléments sont inséparables et nous ne pouvons dire d'une façon absolue s'il s'agit d'une symbiose de deux germes différents ou d'une seule bactérie polymorphe.

Cultures.

Bouillon simple. — Trouble très abondant surmonté d'un voile. Il se forme vite un précipité au fond du tube. Ce précipité est constitué par une masse visqueuse qui, si l'on agite le tube, se transforme en une colonne spiralee que les secousses ne peuvent fragmenter. Ces cultures dégagent une odeur fétide très désagréable.

Gélose. — Strie épaisse, blanche, sans caractères spéciaux.

Gélatine. — Même aspect. Liquéfaction très tardive (trois à quatre semaines).

(1) Étude faite au laboratoire de M. le professeur Bodin.

Pomme de terre. — Culture abondante sous forme d'un enduit blanc grisâtre épais et humide.

Lait. — Coagulé vers le cinquième jour.

Caractères biologiques.

Réaction de l'indol. — Négative.

Fermentation des sucres. — L'expérience a été faite avec le glucose, le lactose, le lévulose et le maltose. Le glucose seul est fermenté (sur plaques de gélose tournesolée).

Vitalité. — La vitalité de ce germe est difficile à préciser. Le fait que nous avons pu repiquer avec succès des cultures âgées de plus de quatre mois indique qu'il est très résistant.

Virulence. — Sa virulence pour les animaux de laboratoire est très forte. Les cultures en bouillon de vingt-quatre heures tuent le cobaye et le lapin en injections sous-cutanées à la dose de 1 cent. cube. Injecté dans le péritoine à la même dose, il tue les animaux en moins de dix-sept heures. Cette virulence est très stable. Au bout de sept mois, elle ne paraît pas avoir fléchi. Les cultures filtrées déterminent des malaises, mais non la mort chez le lapin et le cobaye. Les cultures chauffées à 60 degrés sont inoffensives.

Nous avons cherché en vain dans le sérum du malade de l'observation I des agglutinines et des sensibilisatrices actives à l'égard de ce germe.

CHAPITRE III

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES

Nous avons étudié chaque pseudoméningocoque, nous avons vu comment se présentaient en clinique les méningites causées par ces germes. Le diagnostic est surtout un diagnostic de laboratoire. Nous allons essayer d'indiquer dans un chapitre d'ensemble sur quelles recherches bactériologiques repose le diagnostic.

On peut avoir à faire l'étude soit du liquide retiré par ponction lombaire, soit celle du mucus naso-pharyngé chez les porteurs de germes ou chez les sujets ayant été en contact avec un méningitique.

Pour la ponction lombaire, on emploiera la technique et les précautions ordinaires. Mais, pour le prélèvement du mucus naso-pharyngé, il est un certain nombre de précautions à prendre qui ont été bien indiquées par M. Dopfer. Ce n'est pas dans la gorge, en effet, mais dans le mucus naso-pharyngé qu'il faut rechercher les germes. Les constatations anatomo-pathologiques de Westenhoffer montrent que ce n'est pas dans les fosses nasales antérieures, mais dans le rhino-pharynx que les lésions sont les plus accusées. Bruns et Hohn ont confirmé ces données par la bactériologie : Chez un porteur de méningocoque, lesensemencements du rhino-pharynx donnaient des cultures pures et, au bout de quatre semaines, c'est là que les germes avaient persisté.

On recueille le mucus à l'aide d'un écouvillon d'ouate stérile

monté sur une tige de métal coudée à l'extrémité qui le porte à angle légèrement obtus.

Nous diviserons l'étude des recherches bactériologiques en deux parties :

Dans une première catégorie, nous rangeons les caractères morphologiques et culturels, la réaction vis-à-vis de la méthode de Gram, la fermentation des sucres, les caractères biologiques d'une façon générale, l'inoculation aux animaux.

Dans une deuxième catégorie nous rangeons l'étude des réactions humérales : précipitation, agglutination, déviation du complément, épreuve du péritoine, épreuve de la veine.

A. — ÉTUDE DES RÉACTIONS GÉNÉRALES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES

Nous nous sommes attaché dans la première partie de ce travail à donner les caractères morphologiques et culturels des pseudoméningocoques. Nous n'y reviendrons pas ici.

LA MÉTHODE DE GRAM.

Bien que certains auteurs aient voulu n'attacher que peu d'importance à la méthode de Gram, il y a lieu de considérer avec l'immense majorité des bactériologistes que cette méthode possède au contraire une importance capitale. C'est pour n'avoir pas accordé à cette réaction de coloration l'importance considérable qui lui est due que la confusion a régné longtemps entre le *D. crassus* et le méningocoque vrai.

De tous les pseudoméningocoques le *D. crassus* est le seul qui soit Gram positif; tous les autres possèdent avec le méningocoque ce caractère commun d'être strictement Gram négatif.

LES FERMENTATIONS SUCRÉES.

La fermentation des sucres représente une des plus intéressantes parmi les manifestations si variées de la vie microbienne.

Certains microorganismes font fermenter tous les sucres, d'autres ne font fermenter spécifiquement que certains sucres. Ainsi le bacille d'Eberth ne fait pas fermenter le lactose que fait fermenter le coli-bacille. De même, certains pseudoméningocoques font fermenter certains sucres que ne fait pas fermenter le méningocoque de Weichselbaum.

Mais, en attaquant les sucres, les microorganismes acidifient le milieu, acidité qu'il est possible de déceler par des colorations appropriées.

Duclaux avait déjà imaginé de colorer du lait avec de la teinture de tournesol, pour savoir si ce liquide devenait acide ou restait alcalin sous l'influence de la végétation microbienne. En 1887, Spina avait montré qu'en colorant de la gélatine avec quelques gouttes d'une solution concentrée de sulfo-indigotate de soude ou de bleu de méthylène, on avait un milieu qui changeait de teinte suivant le microbe cultivé. L'année suivante, Næggerath fit la première application de ces faits pour le diagnostic des microbes en général et du bacille typhique en particulier. Une méthode nouvelle était créée, les travaux ultérieurs ne firent que la perfectionner.

Au point de vue particulier du méningocoque, les travaux ont été assez nombreux :

Libmann et Celler ont décrit la fermentation du glucose par le méningocoque, Libmann fit ensuite la même constatation pour le lactose; Dunn et Gordon, pour le maltose; Andrews pour la dextrine et le lévulose. Mais c'est à Lingelsheim que l'on doit les plus importants travaux sur ce sujet, travaux qui furent confirmés ensuite par de nombreux auteurs et surtout par Arkwright en Angleterre, Ghon à Vienne, par les élèves de Lingelsheim en Allemagne, par Dopter en France.

Nous donnons ici les techniques les plus employées.

Milieu sucré de Lingelsheim. — « Faire une solution de chaque sucre à 10 p. 100 dans l'eau tournesolée. Faire stériliser 10 cent. cubes de cette solution en la portant deux minutes au bain-marie à 100 degrés (il ne faut pas chauffer à l'autoclave pour ne pas caraméliser le sucre). Après refroidissement, ajou-

ter 0,5 cent. cube d'une solution normale de soude. Prélever de ce liquide tournesolé, alcaliniser et stériliser 1,5 cent. cube qu'on mélange à 13 cent. cubes d'une gélose ascite au tiers maintenue liquide. Quand le mélange est bien effectué et la teinte violette du tournesol alcalin également répartie, on coule en boîtes de Petri. Le milieu étant bien solidifié, on sème par stries une öse de culture de méningocoques et on porte à l'étuve.

« Au bout de vingt-quatre heures, on constate que (s'il s'agit de méningocoque vrai), sur glucose et maltose, les stries sont rouges; le tournesol a viré, tandis que sur les autres milieux sucrés les stries de culture n'ont pas changé la couleur du fond. »

Bruns et Hohn emploient le milieu suivant :

« Mélanger à parties égales du bouillon ordinaire et du liquide d'ascite. A 100 cent. cubes du mélange, ajouter 15 cent. cubes de la solution sucrée à 40 p. 100 et 15 cent. cubes de tournesol. Répartir dans des tubes stériles. »

Technique de Bruckner. — Cet auteur préfère au milieu tournesolé les bouillons additionnés de rouge neutre.

Technique de Dopter et Koch. — « A 75 cent. cubes de gélose à 3 p. 100, très légèrement alcaline, on ajoute 1 gramme de levulose, dextrose, maltose, etc. Après stérilisation à l'autoclave, on additionne ce milieu de 25 cent. cubes de liquide d'ascite et de 1 cent. cube d'une solution stérile de neutralroth à 4 p. 100. Le milieu prend une teinte orangée. On le maintient au bain-marie à 60 degrés pendant une heure environ, jusqu'à la formation d'un fin précipité de neutralroth. (Il est indispensable d'obtenir ce précipité qui contribue à décolorer notablement le milieu; si on le coule immédiatement avant cette précipitation, la teinte est trop foncée et la réaction colorante, due à la fermentation des germes étudiés, n'est pas suffisamment nette.) On agite les récipients et on répartit en boîtes de Petri, où, sous une faible épaisseur, le liquide prend une teinte jaunâtre. (Si la teinte est trop foncée, il suffit d'ajouter quelques gouttes de soude normale à 10 p. 100 pour atteindre la coloration désirée. Le fait se pré-

sente parfois avec les milieux lévulosés et galactosés.) Le milieu se fige après refroidissement. »

Si le résultat est positif, une strie rouge carminée apparaît contrastant avec la teinte jaune du milieu.

Voici, maintenant, quels ont été les résultats des expériences faites par les deux auteurs qui se sont surtout occupés de ces questions, Lingelsheim, Dopter.

Résultats obtenus par Lingelsheim.

MICROBES	GLUCOSE	LÉVULOSE	GALACTOSE	MANNITE	DULCINE	SACCHAROSE	MALTOSE	LACTOSE	INULINE
Méningocoque .	+	0	0	0	0	0	+	0	0
<i>M. catarrhalis</i> .	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. cinereus</i> . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>D. flavus I.</i> . .	+	+	0	0	0	0	+	0	0
<i>D. flavus II.</i> . .	+	+	0	0	0	0	+	0	0
<i>D. flavus III</i> . .	+	0	0	0	0	0	+	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Micr. siccus</i> . .	+	+	0	0	0	0	+	0	0
<i>Dipl. crassus</i> . .	+	+	+	0	0	+	+	+	0
Gonocoque . . .	+	0	0	0	0	0	0	0	0

Résultats obtenus par Dopter et Koch.

MICROBES	LÉVULOSE	GLUCOSE	MALTOSE	SACCHAROSE	GALACTOSE	LACTOSE
Méningocoque (9 races) .	0	+	+	0	0	0
<i>M. catarrhalis</i>	0	0	0	0	0	0
Gonocoque	0	+	0	0	0	0
<i>D. flavus I</i>	+	+	+	0	0	0
<i>D. flavus II</i>	+	+	+	0	0	0
<i>D. flavus III</i>	0	+	+	0	0	0
<i>D. crassus</i>	+	+	+	+	+	+

Le simple examen de ces tableaux montre que :

1° Les résultats obtenus par ces deux auteurs — employant des techniques différentes — concordent étroitement;

2° Le méningocoque vrai se distingue des pseudo par ce fait que, d'une façon constante (Lingelsheim a employé 83 races de méningocoques, et Dopter, 9 races), il fait fermenter glucose et maltose, et seulement ces deux sucres.

3° Remarquons que le *M. catarrhalis* ne fait fermenter aucun sucre et que le *D. crassus* est celui qui en fait fermenter le plus grand nombre.

On voit donc quelle valeur peut avoir, au point de vue diagnostique différentiel du méningocoque et des germes voisins, l'épreuve de la fermentation des sucres.

INOCULATION AUX ANIMAUX

I

La méningite peut exister à l'état spontané chez les animaux. C'est ainsi que Weinberg (*Bull. Soc. path. exotique*, avril 1909) a observé un cas de méningite cérébro-spinale chez une femelle chimpanzé qui, à l'autopsie, n'a présenté aucune lésion viscérale. Les frottis ont montré des diplocoques intracellulaires avec des tétrades. Ces cocci étaient Gram négatifs. Le pus ensemencé sur gélose-ascite a donné lieu au développement de colonies transparentes, grisâtres. Ce microbe pousse dans le bouillon ordinaire; il est aérobic. Il est pathogène pour la souris et sans action sur le cobaye et sur le lapin. Weinberg pense qu'il s'agit d'un diplocoque se rapprochant, par ses caractères, du méningocoque de Weischelbaum.

On connaissait, d'autre part, la méningite cérébro-spinale enzootique du cheval (maladie de Borna, maladie d'Aizeau). C'est une affection bien différenciée dans ses caractères cliniques, mais dont l'étiologie est encore confuse. J. Marcq (*Ann. de méd. vétér.*, 1909) a isolé des centres nerveux d'un cheval

ayant succombé à cette maladie des cocci, le plus souvent isolés, quelquefois en diplocoques et dont les caractères se rapprochent de ceux décrits par les auteurs allemands qui ont surtout étudié la question (Siedamgrotzky, Johné). L'injection subdurale au cheval reproduit la maladie; les bovidés, le porc, les petits animaux de laboratoire sont réfractaires.

Mais si l'on connaît des faits cliniques de méningite spontanée chez les animaux, on connaît mal, au point de vue bactériologique, les germes en cause. C'est ainsi que, dans l'observation de Weinberg, il y aurait eu le plus grand intérêt à identifier plus complètement les germes trouvés.

II

Il est vraisemblable que l'on trouvera dans ces méningites spontanées des animaux, des microbes voisins du méningocoque, pseudo, ou paraméningocoques bien plutôt que du méningocoque vrai.

Les essais d'inoculation de pseudoméningocoque aux animaux n'ont donné que peu de résultats; il est vrai que cette méthode a été très peu étudiée.

Flexner, poursuivant des recherches sur l'inoculation du méningocoque au singe, a eu l'idée d'injecter comparativement du *M. catarrhalis* seul à un singe; il consigne ainsi les résultats de son expérimentation :

Singe n° 28 (*Cebus*), 12 octobre 1905, 3 heures du soir, injection d'une émulsion de trois cultures de *catarrhalis*; à 9 heures du soir, l'animal est malade assis dans sa cage; le 13 octobre, à 9 heures du matin, même état; à 3 heures du soir, l'animal paraît très malade et se tient la tête dans les mains; la ponction lombaire donne un peu de liquide contenant des leucocytes et des diplocoques intracellulaires en petit nombre ainsi que quelques rares cocci libres; ces cocci paraissent plus gros que les diplocoques, quelques-uns sont faiblement colorés. Le 16 octobre, l'animal est amaigri, mais il paraît mieux portant et se tient sur son perchoir; à 3 heures, on retire par ponction quelques gouttes d'un liquide faiblement trouble contenant quelques leucocytes sans cocci; l'animal ne reprit pas son embonpoint et se

mit à perdre ses poils. On le trouva mort le 12 février 1906. A l'autopsie, on trouva le cerveau et la moelle revenue à l'état normal; on ne trouva ni leucocytes ni cocci et l'ensemencement resta négatif. On ne trouva pas la cause de la mort. Ce singe, comme la majorité des singes, présentait des filaires adultes dans le péritoine et des embryons de filaire dans le sang.

Cette observation on le voit, est loin d'être concluante; elle est cependant instructive. L'expérimentation sur les animaux appelle à ce point de vue d'autres recherches.

V. Grysez a présenté à la Société de biologie, en mars 1912, un nouveau procédé de diagnostic de la méningite cérébro-spinale par inoculation intrarachidienne du liquide de ponction au cobaye. Ce procédé est très intéressant, nous en donnons ici la technique :

Après incision de la peau le long de la colonne vertébrale au niveau des vertèbres lombaires, sur une longueur de 1 centim., on accroche avec l'ongle de l'index gauche l'apophyse épineuse qui vient immédiatement au-dessus de celle correspondant à une ligne qui rejoint les deux épines iliaques postérieures et supérieures; se guidant sur cet ongle, on ponctionne avec une aiguille fine à la base de l'apophyse un peu obliquement en bas et en arrière. L'injection doit être faite avec une grande lenteur.

On injecte ainsi au cobaye (de 3 à 500 grammes) par voie intrarachidienne 0,5 cent. cubes à l'un et 0,75 cent. cubes à l'autre du liquide de ponction non centrifugé.

Dans tous les cas, la mort survient entre deux et vingt-quatre heures après l'injection.

Nous avons employé cette méthode pour l'étude du microbe qui était en cause dans un cas de méningite cérébro-spinale observé à l'Hôpital Pasteur.

B. — ÉTUDE DES RÉACTIONS HUMORALES

RECHERCHE DES PRÉCIPITINES

I

Les précipitines sont des anticorps qui déterminent un précipité en présence de l'antigène correspondant. Les précipitines bactériennes ont été mises en évidence par Krause, en 1897. Les observations de Tchistowitch, Bordet, montrèrent qu'il s'agissait d'un phénomène général. Les microbes, le sérum, les produits de sécrétion (lait, albumine de l'œuf, urine, etc...) produisent des anticorps précipitants.

La substance active qui détermine la formation des précipitines est le précipitogène, qui est aussi la matière précipitable.

Les caractères généraux des précipitines sont les suivants : *Elles doivent être distinguées des anticorps lytiques : elles agissent, en effet sans complément et ce caractère les rapproche des agglutinines.* Elles sont thermostabiles, détruites à 65-70 degrés. Elles sont modifiées par de nombreux agents. Les acides et les alcalis les détruisent. La lumière et les rayons ultra-violetts les altèrent ; les métaux lourds détruisent aussi les précipitines.

Quant à la substance précipitogène, elle est sensible à divers agents ; la température la modifie ; chauffée à 65-70 degrés, son pouvoir précipitogène est diminué ; à 100 degrés, il est détruit.

Les précipitines ne sont pas rigoureusement spécifiques.

II

Ces données ont été appliquées au diagnostic différentiel du méningocoque et des germes voisins.

Voici la technique employée :

Après avoir émulsionné du méningocoque dans de l'eau physiologique stérile, on centrifuge, puis dans différents tubes on fait des dilutions décroissantes de sérum antiméningococcique non

chauffé et d'autolysats microbiens. Les témoins sont constitués par des tubes contenant des autolysats microbiens sans sérum. Les résultats sont lus après avoir laissé les tubes vingt-quatre heures à la température du laboratoire. S'il s'agit d'un méningocoque vrai, il y a un précipité net.

Mais des germes voisins du méningocoque tel que les para et les pseudoméningocoques déterminent un léger précipité en présence du sérum antiméningococcique. La réaction de Kraus seule n'est donc pas suffisante et c'est pourquoi M. Dopter propose d'employer dans ce cas l'épreuve de *la saturation des précipitines*, dont voici la technique :

Dans un tube A, on mélange à parties égales de l'extrait autolytique d'un méningocoque et du sérum antiméningococcique; dans un tube B, le même sérum et l'extrait de *D. crassus*. Dans les deux un précipité très abondant se forme; on les abandonne vingt-quatre heures à la température du laboratoire, en ayant soin de les agiter de temps à autre. Le lendemain, le précipité s'est déposé et la partie supérieure du mélange (sérum dilué à 1/2) est claire. On la prélève, et on la fait agir d'une part sur les mêmes extraits neufs de méningocoque, et d'autre part, de *D. crassus*. On constate alors ce qui suit :

Le sérum du tube A est sans action précipitante sur l'extrait de méningocoque et l'extrait de *D. crassus*. Par conséquent, le pouvoir précipitant du sérum a été annihilé et les précipitines étaient *spécifiques*.

Le sérum du tube B, au contraire, *a conservé son action précipitante sur l'extrait de méningocoque*. Par conséquent, les précipitations obtenues par le mélange du sérum et du *D. crassus* n'étaient pas spécifiques; le pouvoir précipitant spécifique ayant été respecté, il s'agissait donc de coprécipitines.

L'expérience répétée avec les *flavus I* et *III* a donné des résultats identiques.

III

Voici donc quelle est la technique de ces expériences.

Par ce procédé, M. Dopter a constaté des précipitations mar-

quées avec le *D. crassus*, les *D. flavus* I, II, III, le *M. cinereus* et comme M. Vincent avec le *M. catarrhalis*.

Le tableau suivant consigne les résultats obtenus :

	EXTRAIT auto- lytique.	SÉRUM AJOUTÉ					
		1 gr.	1/2 gr.	1/5 gr.	1/10 gr.	1/20 gr.	1/40 gr.
<i>D. flavus</i> I . . .	1/2 c.c.	+	+	+	+	0	0
<i>D. flavus</i> II . . .	1/2 c.c.	+	+	+	+	0	0
<i>D. flavus</i> III . . .	1/2 c.c.	+	+	+	+	0	0
<i>M. cinereus</i> . . .	1/2 c.c.	+	+	+	+	0	0
<i>M. catarrhalis</i> . .	1/2 c.c.	+	+	+	+	0	0
Méningocoque B.	1/2 c.c.	+	+	+	+	+	0
Méningocoque W.	1/2 c.c.	+	+	+	+	0	0
<i>D. crassus</i> . . .	1/2 c.c.	+	+	+	+	0	0

En résumé :

On fera d'abord la réaction de précipitation suivant la technique indiquée et on la complétera par la méthode de saturation des précipitines. L'expérience a montré, en effet, que dans le cas de germes voisins des méningocoques, il s'agit non de précipitines spécifiques, mais de coprécipitines ou précipitines de groupe. Nous verrons qu'il existe de même des coagglutinines ou agglutinines de groupe et des cosensibilisatrices ou sensibilisatrices de groupe.

AGGLUTINATION

1

C'est à Bordet que revient le mérite d'avoir montré, dans un mémoire paru en 1896, que le pouvoir vibrionicide d'un choléra-sérum est dû à deux substances : la première, appartenant au sérum préparé qui a un pouvoir bactéricide, c'est la sensibilisatrice; elle immobilise les microbes. La deuxième, non spécifique, l'alexine, détermine la formation de granules, d'où bactériolyse.

Cette propriété agglutinante n'existe pas seulement dans le sérum d'animaux immunisés, elle apparaît dès que l'organisme a été infecté par un agent microbien.

La réaction agglutinante est spécifique : le sérum cholérique n'agglutine que les vibrions cholériques. Widal a montré l'importance de ces réactions pour le diagnostic des maladies infectieuses. Il est facile d'identifier un germe en recherchant la présence ou l'absence de l'agglutination avec un sérum préparé.

Les agglutinines présentent les caractères suivants : Comme les précipitines, elles ne nécessitent pas, pour déterminer leur action, le concours d'une autre substance ; ce caractère les distingue des sensibilisatrices qui ont toujours besoin d'un complément. Elles sont thermostabiles : les anticorps agglutinants ne sont pas détruits à 56 degrés ; à 70 degrés, leur pouvoir est détruit.

Les expériences de Bordet et d'Ehrlich ont montré que les agglutinines doivent être séparées des sensibilisatrices. Les animaux préparés avec des injections microbiennes massives ont un sérum très agglutinant, mais peu de sensibilisatrice ; au contraire, les animaux préparés avec de petites doses ont un sérum très riche en sensibilisatrice et peu en agglutinines.

II

Technique.

1° Pour rechercher l'agglutination d'un microbe isolé dont les caractères morphologiques et culturaux sont assez semblables à ceux du méningocoque, on se sert d'un sérum antiméningococcique *non chauffé*.

Dans un tube, on met 1 cent. cube d'une dilution de sérum à 1 p. 100.

Dans un deuxième, 1 cent. cube d'une même dilution de sérum normal de cheval.

Dans le troisième tube, 1 cent. cube d'eau physiologique à 8/1.000.

Dans chaque tube, on émulsionne une öse de culture du méningocoque isolé. On met à l'étuve à 37 degrés. Après vingt-quatre heures, on constate les résultats suivants : dans les deux tubes témoins, le liquide conserve un aspect homogène, tandis qu'il existe dans le premier tube un agglutinat.

2° Mais il existe des causes d'erreur :

a) Un sérum antiméningococcique agglutine le *Diplococcus crassus*. Wassermann a, du reste, fait remarquer que le sérum anticrassus ne possède aucune action agglutinante vis-à-vis du méningocoque.

b) Le sérum antigonococcique peut agglutiner le méningocoque même à des taux assez élevés.

Mais, dans ces cas de pseudoméningocoques, il s'agit en réalité non pas d'agglutinines spécifiques, mais de coagglutinines ou agglutinines de groupe. Aussi Dopter conseille-t-il de pratiquer dans ces cas l'« épreuve de la saturation des agglutinines ». Cette recherche est analogue à la recherche des précipitines de groupe, expérience dont nous avons indiqué la technique.

Le sérum antiméningococcique, saturé par le vrai méningocoque, n'agglutine plus ni ce dernier ni le pseudoméningocoque étudié ; saturé par le pseudoméningocoque, il est inactif sur ce dernier, mais reste agglutinant pour le méningocoque.

Dans la pratique, il est souvent nécessaire de répéter plusieurs fois de suite l'épreuve de saturation des agglutinines ; il sera souvent nécessaire d'ajouter, tous les jours, une forte émulsion microbienne, jusqu'à ce que l'on obtienne l'absence de formation d'un léger agglutinat.

III

Ainsi comprise cette épreuve d'agglutination est couramment employée dans la pratique pour l'identification du méningocoque et pour l'identification des germes voisins.

Il est, actuellement, classique de considérer comme ayant une réelle valeur l'épreuve de l'agglutination lorsque le microbe

supposé être un méningocoque est agglutiné par le sérum anti-méningococcique, dilué à 1/100, et lorsque l'agglutination a été négative soit vis-à-vis d'un sérum de cheval normal, soit vis-à-vis d'eau physiologique.

Dopter et Koch, ayant étudié l'agglutination avec le méningocoque et les pseudoméningocoques, donnent les résultats suivants :

Agglutination à 1/100.

	SÉRUM spécifique.	SÉRUM normal.	EAU physiologique.	
Vrai méningocoque.	+	—	—	
<i>M. catarrhalis</i> . . .	—	—	—	
<i>D. siccus</i>	»	»	»	Les colonies de ce germe forment des grumeaux qui empêchent la recherche de l'agglutination.
<i>M. cinereus</i>	—	—	—	
<i>D. flavus I</i>	—	—	—	
<i>D. flavus II</i>	—	—	—	
<i>D. flavus III</i>	—	—	—	Quelques races agglutinent spontanément. Quelques autres agglutinent à 1/100 et + avec le sérum spécifique et le sérum normal.
<i>D. crassus</i>	+	—	—	Certaines races, cependant, n'agglutinent pas avec le sérum antiméningococcique. Le sérum anticrassus n'agglutine pas le méningocoque.
Gonocoque	+	—	—	Certaines races, cependant, n'agglutinent pas avec le sérum antiméningococcique. D'autres agglutinent avec le sérum normal et l'eau physiologique.

Nous remarquons dans ce tableau que le *D. crassus* et le gonocoque agglutinent par le sérum antiméningococcique au même titre que le méningocoque vrai. Nous avons vu que l'épreuve de la saturation des agglutinines permettra de les différencier.

Enfin, il est un point sur lequel les auteurs allemands ont particulièrement insisté dans ces dernières années.

Friese et H. Müller, dans un travail sur les pseudoméningocoques paru dans le *Klin. Jahrb.* ont soutenu que le séjour à l'étuve à 55 degrés au lieu de 37 degrés facilite l'agglutination

du méningocoque et non celle des pseudoméningocoques. Ces auteurs concluent de leurs recherches qu'il est préférable de pratiquer l'agglutination à 55 degrés parce que : « non seulement la réaction est plus nette et plus rapide, mais encore les propriétés spécifiques des sérums sont mieux en évidence ».

Lieberknecht, qui a poursuivi aussi des recherches sur ce sujet, arrivé aux mêmes conclusions.

Un médecin militaire allemand, le D^r Sachs-Mücke, a entrepris, sous la direction du professeur Lingelsheim, d'importantes recherches sur quelques points particuliers de technique ; et il a ainsi consigné les résultats de ses recherches.

Des expériences faites à 37 degrés, il résulte que :

1° L'agglutination après quarante-huit heures apparaît plus forte qu'après vingt-quatre heures ;

2° Un sérum antiméningo-polyvalent influence aussi bien les vrais méningocoques que les pseudo, ces derniers en moyenne plus faiblement ;

3° Un sérum polyvalent antipseudoméningococcique influence autant les méningocoques que les pseudoméningocoques ;

4° Un sérum méningococcique polyvalent influence les pseudoméningocoques à 37 degrés en moyenne, un peu moins qu'un sérum polyvalent antipseudoméningococcique.

Mais les vrais méningocoques sont agglutinés par le sérum méningococcique beaucoup plus facilement et d'une façon beaucoup plus marquée à 55 degrés.

Ainsi « l'action de la température à 55 degrés devient en quelque sorte franchement spécifique ».

Cet auteur conseille donc pour la pratique de faire l'épreuve de l'agglutination à 37 degrés et à 55 degrés, car « si l'action agglutinante du sérum polyvalent a une plus grande force à 55 degrés, et si elle va au moins à la moitié du titre limite de dilution du sérum, le diagnostic de méningocoque est indiscutablement assuré ».

LA DÉVIATION DU COMPLÉMENT

I

Les travaux de Bordet et Gengou sur la déviation du complément avaient une portée générale. Des expériences capitales faites par ces auteurs devaient, en effet, découler un procédé précieux pour le diagnostic des maladies infectieuses. C'est ainsi que cette méthode fut employée pour le diagnostic de la fièvre typhoïde (Widal et Le Sourd), de la dysenterie (Dopter), de la fièvre de Malte (Ch. Nicolle et Givre). Elle est utilisée aussi pour le diagnostic de la méningite cérébro-spinale et la différenciation des germes qui la causent.

II

Voici la technique du procédé de déviation du complément, et nous donnons comme exemple celle que nous avons pratiquée dans le cas de notre observation de méningite (observation n° 11).

La réaction de Bordet-Gengou comprend deux temps :

1° L'antigène et l'anticorps sont mis en présence du complément. Il y a fixation du complément.

Antigène + anticorps + complément = Fixation du complément.

2° Il faut, dans un deuxième temps, mettre en évidence cette fixation du complément. Pour cela, on ajoute des globules rouges sensibilisés qui, dans le cas de réaction positive, ne doivent pas s'hémolyser.

Car s'il n'y a pas eu fixation du complément :

Complément libre + globules sensibilisés = Hémolyse.

Mais si le complément est fixé, pas d'hémolyse.

Nous employons comme :

1° *Antigène* : Comme antigène nous avons pris une émulsion bactérienne dans l'eau physiologique stérile. Cette émulsion était franchement trouble.

2° *Anticorps* : Constitué par du sérum de lapin immunisé, chauffé trente minutes à 56 degrés.

3° *Complément* : C'est du sérum de cobaye prélevé aseptiquement.

4° *Globules rouges sensibilisés* : Mélange de globules rouges de mouton en suspension dans l'eau physiologique avec leur antisérum.

a) *Globules rouges* : On recueille aseptiquement du sang de la veine jugulaire du mouton ; on le défibrine ; on centrifuge ; on lave deux fois à l'eau physiologique, puis *on rétablit le volume primitif*. On emploie cette émulsion globulaire diluée à 5 p. 100.

b) *Le sérum hémolytique* : Pour le préparer, nous avons fait à un lapin quatre injections intrapéritonéales de 8 cent. cubes de globules de mouton. Après dix jours, nous avons saigné l'animal aseptiquement, et nous avons réparti dans des ampoules le sérum. Nous avons ensuite chauffé les ampoules contenant le sérum une demi-heure à 56 degrés.

Le titrage de ce sérum hémolytique nous a montré qu'à la dose de 0 cent. cube 1 d'une dilution au 1/20, en présence de complément préalablement dosé et de 1 cent. cube de globules rouges de mouton à 5 p. 100, l'hémolyse était totale en trente minutes à l'étuve.

Nous avons déterminé ensuite le pouvoir antialexique de l'antigène seul dont 1 cent. cube d'émulsion globulaire déviait le complément ; et nous avons pris comme dose maxima d'antigène la moitié de la dose maxima n'empêchant pas l'hémolyse.

Même titrage antialexique de l'anticorps.

Enfin, nous avons dosé le complément du sérum de cobaye en présence de globules rouges sensibilisés.

III

Quels résultats a donnés l'application de cette méthode ?

Elle a une grande valeur, puisqu'elle repose sur la mise en évidence d'anticorps spécifiques. C'est ainsi que la spécificité du méningocoque est établie d'une façon indiscutable. **Dopter**, opé-

rant soit avec de l'extrait microbien (méthode de Wassermann et Bruck), soit avec une émulsion microbienne (méthode de Krumbein et Schatilloff), soit avec le procédé primitif de Bordet-Gengou a toujours obtenu des résultats identiques.

Dopter et d'autres auteurs (Krumbein et Schatillof, Van-nod, etc...) ont constaté : si on met en présence du sérum méningococcique, dans les conditions habituelles, des extraits ou des émulsions microbiennes de méningocoques, de gonocoques, de pseudoméningocoques, en général, on observe l'empêchement de l'hémolyse avec le méningocoque seul. Inversement avec un sérum antigonococcique, antipseudoméningococcique, la déviation du complément est nulle avec le méningocoque.

D'autre part, Bruynoghe, dans un travail sur « le diagnostic de la méningite cérébro-spinale épidémique par le procédé de déviation du complément » paru en 1911 dans le *Centralblatt f. Bakteriologie*, apporte les conclusions suivantes :

1° Le procédé de déviation du complément est plus sensible que la précipito-réaction, puisque, dans tous les cas de méningite d'origine méningococcique, la réaction de fixation du complément fut nettement positive et la précipito-réaction seulement dans sept cas ;

2° Le résultat en est plus net : il est plus facile de constater l'hémolyse ou le manque de dissolution des globules que le trouble produit par les précipitines dans le mélange ;

3° Le diagnostic peut être établi plus rapidement.

L'ÉPREUVE DU PÉRITOINE

Ce nom a été donné par M. Dopter à une méthode qui permet de différencier le méningocoque des germes similaires.

C'est une réaction rappelant celle que l'on connaît, pour le vibron cholérique, sous le nom de « phénomène de Pfeiffer ».

En voici la technique indiquée par M. Dopter à la Société de Biologie, en décembre 1910 :

« 1° Quand on injecte dans le péritoine d'un cobaye de 250 grammes une dose de méningocoques *non mortelle* (1/6 de

culture sur agar ordinaire), l'exsudat péritonéal fourmille de méningocoques bien colorés pendant environ deux heures et demie. A cette époque, les polynucléaires arrivent et phagocytent les germes qui disparaissent presque en totalité vers la cinquième ou sixième heure ;

2° A des cobayes de même poids (250 grammes) qui ont reçu *vingt-quatre heures* auparavant dans le péritoine une injection de 1 cent. cube de sérum antiméningococcique *non chauffé*, on fait une injection péritonéale de la même dose non mortelle de *méningocoques*, obtenue dans les mêmes conditions. Les prises de l'exsudat péritonéal effectuées cinq, dix, vingt, trente minutes, etc., après cette deuxième injection montrent les particularités suivantes : dans les premières minutes, on observe, comme M. Metchnikoff l'avait constaté dans l'étude du phénomène de Pfeiffer, une phagolyse intense, bientôt suivie d'une hypoleucocytose manifeste. En même temps, les méningocoques disparaissent graduellement : les grains se colorent mal et se dissolvent ; on en trouve aussi dans les rares leucocytes polynucléaires qui nagent dans l'exsudat ; la phagocytose s'effectue surtout au niveau du grand épiploon, dont les frottis la montrent dans toute son activité. Bref, *vingt minutes après l'injection microbienne*, l'examen de l'exsudat péritonéal permet de constater *l'absence complète de méningocoques libres* ; il en persiste parfois quelques rares échantillons, mais en état de bactériolyse évidente. Les polynucléaires commencent à réapparaître une heure après, en même temps que le liquide devient louche et purulent ;

3° Quand on remplace, chez des cobayes dont le péritoine a été « préparé » de la même manière, les méningocoques par une émulsion égale de *paraméningocoques*, l'examen du liquide péritonéal montre la même phagolyse initiale, suivie de la même hypoleucocytose ; mais la bactériolyse est absente, ou, si elle se produit, elle est beaucoup plus tardive ; de plus, *la plupart des germes sont libres et persistent en foule* pendant quarante-cinq à soixante minutes. Au bout de ce laps de temps, coïncidant avec l'arrivée des polynucléaires, leur nombre diminue, mais ils ne

disparaissent en général qu'une heure et demie à deux heures après l'injection.

L'expérience, répétée avec les divers échantillons connus de pseudoméningocoques et le gonocoque, donne des résultats identiques.

Ces faits montrent la façon essentiellement différente dont se comportent le méningocoque et les germes similaires devant « l'épreuve du péritoine ». Ces différences tranchées peuvent servir à l'identification des germes dont on se propose de déterminer la nature méningococcique ou autre.

Dans ce but, on injectera dans le péritoine d'un cobaye de 230 à 250 grammes environ, 1 cent. cube de sérum antiméningococcique *non chauffé*; vingt-quatre heures après (exactement), on pratiquera au même animal une injection intrapéritonéale de 1/6 de culture sur agar du germe à identifier, soit 1 cent. cube d'une culture raclée dans 6 cent. cubes d'eau physiologique. L'exsudat péritonéal sera prélevé vingt et trente minutes après, et examiné : si, à cette période, il est dépourvu de germes libres, ou si ces derniers sont rares, c'est le méningocoque qui est en cause; si, au contraire, les germes libres sont nombreux, il s'agira d'un para ou d'un pseudoméningocoque.

Il sera bon, lors de chaque essai, de faire une expérience de contrôle avec un méningocoque, pour éviter des causes d'erreur provenant du sérum antiméningococcique, dont l'activité peut varier d'un échantillon à l'autre, suivant la durée de sa conservation. A cet égard, on emploiera de préférence le sérum de saignées récentes, et conservé en tubes scellés.

L'ÉPREUVE DE LA VEINE

L'étude de l'action bactériolytique comparée du sérum antiméningococcique sur les méningocoques et les germes similaires, injectés par voie veineuse, a conduit M. Dopter à une nouvelle méthode de différenciation des méningocoques et des pseudoméningocoques.

En voici la technique :

« Quand on injecte dans la veine jugulaire d'un cobaye de 250 à 300 grammes, un mélange de sérum antiméningococcique non chauffé (1 cent. cube) et d'une émulsion méningococcique (1,5 cent. cube d'une culture sur gélose en boîte de Roux, âgée de vingt-quatre heures, raclée dans 20 cent. cubes d'eau physiologique), on détermine chez l'animal des troubles immédiats qui peuvent aboutir à la mort quelques minutes après l'injection. Quand les doses employées sont moindres, ils se manifestent d'une façon moins intense, et l'animal se remet, mais pour succomber quelques heures plus tard.

« Pour expliquer ces accidents, nous avons supposé, Briot et moi, que le sérum contenait une lysine qui, en détruisant les corps bactériens, mettait en liberté un poison responsable des troubles décrits.

« Il y avait lieu de se demander si ces phénomènes présentaient une spécificité nettement définie. Dans ce but, j'ai répété les expériences précédentes, d'une part, avec le méningocoque, de l'autre, avec des germes similaires : les pseudoméningocoques, les paraméningocoques, le gonocoque, appartenant tous à la même famille :

« Voici, en résumé, quelques-unes d'entre elles :

« *Cobaye n° 180*, 270 grammes, reçoit dans la veine jugulaire un mélange de 1 cent. cube de sérum antiméningococcique non chauffé, et de 1,5 cent. cube d'émulsion microbienne préparée comme il a été dit plus haut. Deux minutes après s'être détaché de l'appareil à contention, l'animal titube, se couche sur le côté, présente des secousses généralisées intenses, se contracture, la respiration s'arrête; il meurt cinq minutes après l'inoculation.

« *Cobaye n° 181*, 250 grammes, reçoit dans les veines 1 cent. cube de sérum et 1,5 cent. cube d'une émulsion égale de *Dipl. flavus III*. Deux à trois minutes après l'injection, il présente quelques secousses, se couche sur le côté, a quelques convulsions et se relève presque immédiatement; dix minutes après l'injection, il paraît être entièrement sain. Il succombe néanmoins six heures après l'injection.

« *Cobaye n° 182*, 270 grammes, reçoit dans les veines, 1 cent. cube de sérum et 1,5 cent. cube d'une émulsion égale de *M. catarrhalis*. Aucun accident immédiat; mais il succombe cinq heures après l'injection.

« *Cobaye n° 183*, 275 grammes, reçoit dans les mêmes conditions un mélange de sérum (1 cent. cube) et d'une émulsion de *Dipl. flavus I* (1,5 cent. cube). Aucun trouble immédiat. Meurt cinq heures et demie après l'injection.

Cobaye n° 184, 260 grammes, reçoit dans la veine un mélange de 2 cent. cubes de sérum et de 2,5 cent. cubes de la même émulsion. Trois minutes après l'injection, secousses, titubation, se couche, convulsions, se relève presque immédiatement, en gardant quelques secondes de la faiblesse du train postérieur; ensuite, paraît normal, mais succombe quatre heures après.

« Ces expériences répétées un grand nombre de fois permettent de faire les remarques suivantes :

« 1° Quand ils sont introduits dans les veines en mélange, avec du sérum antiméningococcique, le méningocoque et les germes similaires se comportent d'une façon un peu différente : la dose de sérum-virus capable de provoquer la mort foudroyante avec le méningocoque vrai, ne détermine chez le cobaye qu'une crise légère, dont il se remet, quand le germe utilisé est un pseudo, un paraméningocoque ou le gonocoque; il est vrai qu'il suffit d'élever la dose, soit de microbes, soit de sérum, pour que la crise soit plus grave, mais elle aboutit rarement à la mort rapide. Parfois même l'animal ne présente aucun accident immédiat; l'action du sérum se fait néanmoins sentir, car l'animal succombe quelques heures après l'injection, avant les témoins, qui n'ont reçu que l'émulsion microbienne sans sérum;

2° Les différences observées entre ces divers germes dans l'étude de ce phénomène sont intéressantes à retenir, car elles soulèvent la question de spécificité de l'action lytique du sérum.

Tout d'abord, elles ne semblent pas dues à une différence de toxicité du corps microbien, suivant la nature du microbe envisagé. En effet, on prépare des macérations aqueuses de ces divers germes (macération du produit de raclage d'une culture sur gélose en boîte de Roux, âgée de vingt-quatre heures, dans 20 cent. cubes d'eau distillée, pendant cinq à six jours; 5 cent. cubes d'une macération de méningocoques, introduits dans la veine d'un cobaye, provoquent des troubles immédiats comparables à ceux qui suivent l'injection du mélange sérum-virus, et

amènent la mort en quelques minutes (Briot et Dopter). La même dose de macération effectuée avec des cultures de pseudo et paraméningocoques donne lieu à des accidents identiques et de même gravité.

« Le degré d'intensité des accidents notés dépend donc de l'action lytique du sérum, plus complète, plus rapide, plus spécifique vis-à-vis du méningocoque que des germes. »

Besredka, Ströbel et Jupille sont tentés d'attribuer les accidents décrits, non pas à une lyse microbienne, mais à une « peptotoxine » développée à la faveur de la peptone, venant du milieu de culture et absorbée par les microbes.

En effet :

1° Des cobayes de 230 à 250 grammes auxquels on injecte dans les veines un mélange de 1/20 de boîte d'une culture de méningocoques ayant poussé sur *gélose peptonée* et de 1,5 de sérum antiméningococcique, sont foudroyés en une à deux minutes ;

2° Des cobayes de même poids, auxquels on injecte dans les mêmes conditions la même quantité de sérum et de méningocoques ayant poussé sur *gélose non peptonée*, ne manifestent aucun trouble ;

3° Enfin, les cobayes qui ont reçu dix minutes avant l'injection du sérum et de méningocoques peptonés, une injection intraveineuse préventive de 0,5 de solution de peptone de Witte à 10 p. 100 ne présentent aucun phénomène morbide.

Ces faits tendent à prouver que les accidents observés chez les chevaux et les cobayes reconnaissent pour cause un poison, étranger à la substance fondamentale du microbe, mais lié à la peptone incorporée dans le milieu ; ce serait une « peptotoxine » se développant rapidement aux dépens de cette dernière sous l'influence de l'alexine fixée par les germes sensibilisés par le sérum spécifique.

Quelle que soit, en réalité, l'hypothèse admise pour expliquer les accidents, on est obligé d'admettre la spécificité du microbe à l'étude vis-à-vis du sérum correspondant. Au point de vue spécificité, par conséquent, l'épreuve garde toute sa valeur, l'explication seule diffère.

DEUXIÈME PARTIE

LES PARAMÉNINGOCOQUES

CHAPITRE PREMIER

Lingelsheim avait fait des pseudoméningocoques l'étude la plus complète. C'est à M. Dopter que l'on doit non seulement la première description du paraméningocoque, mais encore la plupart des travaux qui ont contribué, par la suite, à une connaissance plus complète des caractères et des propriétés de ce germe. Aussi, pour la rédaction de cet article, nous sommes-nous rapporté presque constamment aux différents mémoires que le professeur Dopter a présenté sur ce sujet soit à la Société de biologie, soit à la Société médicale des hôpitaux.

Dans une première communication faite à la Société de biologie, en 1909, M. Dopter attira l'attention sur certaines catégories de germes qu'il avait isolés du rhino-pharynx de sujets sains. « C'étaient des cocci en grains de café, ne prenant pas le Gram, ressemblant étrangement au méningocoques par leur caractères morphologiques et culturels, par les fermentations sucrées, mais s'en séparant par l'absence d'agglutination avec le sérum antiméningococcique ; ces germes ne pouvaient être rangés dans le groupe des pseudoméningocoques, en raison de leurs caractères fermentatifs. » Aussi avait-il conclu « qu'il s'agissait d'une classe spéciale, intermédiaire entre le coccus de Weichselbaum et les bactéries déjà connues » et avait-il proposé de les nommer *paraméningocoques*. Après différentes études sur la

morphologie de ces germes, le professeur Dopter a donné dans une communication à la Société médicale des hôpitaux (mai 1911) une définition exacte de ce qu'il faut entendre par paraménin-gocoque :

Ce sont des germes qui présentent les mêmes caractères morphologiques et culturaux, les mêmes réactions sucrées que le méningocoque de Weichselbaum, contrairement à ce qui se passe pour les bacilles paratyphiques et le bacille d'Eberth qui se différencient l'un de l'autre, entre autres réactions, par la fermentation des sucres.

CHAPITRE II

FAITS CLINIQUES

En un temps relativement court, un certain nombre d'observations d'affections à paraméningocoques furent publiées. En 1910, P. Carnot et P.-L. Marie publièrent l'observation d'un malade atteint de *purpura fulminans*, chez lequel l'hémoculture révéla l'existence de paraméningocoques. Nous donnerons plus loin la partie bactériologique de cette observation, bien qu'il ne s'agisse pas de méningite, parce qu'il est intéressant de connaître les caractères d'un germe qui est susceptible d'être trouvé d'autre part dans le sang d'une malade atteinte de méningite. D'autres observations d'infection à paraméningocoques furent publiées ensuite : un cas de Menetrier, sept observations que Dopter put réunir en quelques mois, une observation de Méry, une observation de Widal et Weissenbach et quelques autres récemment publiées.

OBSERVATIONS

OBS. 1. — OBSERVATION de MÉRY, in *Thèse* de GUIGNARD.

M... (Jean), âgé de quatre mois, est amené à l'hôpital des Enfants-Malades le 13 mai 1911. Il entre dans le service du Dr Méry.

L'enfant était en nourrice, élevé d'abord au sein, puis au biberon.

Le 26 avril dernier, l'enfant s'est réveillé brusquement en criant : la nourrice dit s'être aperçue à ce moment que la tête était renversée en arrière.

Depuis cette date, l'enfant a de la fièvre, de la diarrhée, des troubles digestifs, il crie souvent.

Trois médecins voient l'enfant depuis le 26 avril et font le diagnostic de méningite.

L'enfant entre à l'hôpital des Enfants-Malades le 15 mai. A ce moment, il est en opisthotonos accentué, la tête renversée en arrière, fortement rétractée, le tronc incurvé, les jambes aussi incurvées en arrière.

La raideur est très accentuée. La fontanelle est tendue.

Fièvre à 38°5 le soir de l'entrée.

Diarrhée. Ponction lombaire. Liquide tout à fait trouble, 15 cent. cubes sont retirés, nombreux polynucléaires, avec nombreux diplocoques, intra et extracellulaires, ne prenant pas le Gram.

Injection intrarachidienne de 10,3 cent. cubes de sérum antiméningococcique.

16 mai. — Le signe de Kernig, la raideur du corps, de la colonne vertébrale persistent un peu moins marqués. Raie méningitique peu nette, regard fixe.

Une ponction lombaire donne 20 cent. cubes de liquide trouble et est suivie d'injection de 10 cent. cubes de sérum A. M.

Pour combattre l'état de cachexie et de maigreur de l'enfant, on lui fait 20 cent. cubes de sérum artificiel sous-cutané. Température, 38°2.

17 mai. — Etat stationnaire, 30 cent. cubes de sérum artificiel, 10 cent. cubes de sérum A. M.

18 mai. — Meilleur état, la température est tombée à 37 degrés, la raideur de la nuque est moins accentuée.

Ponction lombaire, 20 cent. cubes polynucléaires et méningocoques. Injection 10 cent. cubes de sérum A. M.

19 mai. — Etat grave, la raideur est plus marquée, généralisée à tout le corps. Depuis le début, l'enfant boit très peu et très difficilement. On lui fait prendre son lait par petites cuillerées, le biberon étant refusé.

Température, 37°6, mais qui est montée la veille au soir à 39°6.

Il y a du mâchonnement, des convulsions oculaires.

Ponction lombaire, 20 cent. cubes; injection, 10 cent. cubes sérum A. M.

20 mai. — La température est redescendue à 37 degrés. L'état général est un peu meilleur, le pouls est faible, la langue moins sèche.

21 mai. — Le petit malade paraît plus affamé, il avale mieux son lait, la raideur pourtant est toujours aussi généralisée, la tête est complètement rétractée en arrière, touchant presque le plan du dos, les yeux sont toujours fixes. Température, 37 degrés.

22 mai. — Etat paraissant sensiblement le même, le malade pourtant, malgré sa raideur, s'alimente; il y a toujours de la diarrhée, la tête est impossible à mobiliser sans arracher des cris au malade. Température, 37°4.

23 mai. — La raideur persiste toujours, la tête est toujours aussi renversée en arrière, l'enfant paraît complètement inconscient, on a beaucoup de mal à l'alimenter.

24 mai. — Température, 37°6. L'enfant paraît être dans le coma, mouvements incoordonnés des membres supérieurs. Ponction lombaire. Liquide trouble, albumineux.

Polynucléose abondante.

Quelques microbes sur les lames.

On refait une injection de 10 cent. cubes de sérum A. M.

Mort. Température, 39°4.

L'autopsie révèle la présence d'exsudats purulents donnant bien l'aspect de méningite à méningocoque.

Le liquide de ponction lombaire porté à M. Dopter a permis d'identifier un paraméningocoque.

OBS. 2. — Observation de méningite à paraméningocoque chez un **nourrisson**, présentée par MM. P. MENETRIER et P. BRODIN, à la Société médicale des Hôpitaux, le 7 juin 1912.

W... (Raymonde), six mois et demi, est amenée à l'hôpital Tenon, salle Valleix, le 13 octobre 1910, pour des convulsions accompagnées de vomissements.

Le début de la maladie remonte à la fin de septembre.

Le 29 septembre au matin, la mère s'aperçoit que tout le corps de l'enfant est couvert de petites taches rouges qui bientôt se réunissent et confluent, sans cependant intéresser la face. En même temps existe un malaise général; l'enfant, jusque-là toujours très bien portante, pleure au moindre contact.

L'éruption dure deux jours et demi, puis disparaît, mais l'enfant reste mal en train. Ils'agissait sans doute d'un rash rubéolique.

Le 7 octobre, elle a un vomissement bilieux; le 9, elle présente à plusieurs reprises des convulsions localisées au côté droit avec rotation des yeux du même côté. Les jours suivants, ces convulsions se reproduisent, des vomissements surviennent après chaque tétée et, en présence de la répétition de ces symptômes alarmants, la mère l'amène à l'hôpital le 13 octobre.

A l'examen, ce qui frappe immédiatement, c'est l'abattement de l'enfant, abattement qui contraste avec l'aspect général robuste et

vigoureux : le regard est vague, sans expression, les membres inertes, la tête retombe en arrière.

La température est de 38°2, les différents organes paraissent normaux, l'appétit est conservé; l'enfant, élevée au sein, boit régulièrement, gloutonnement. Les signes méningés sont minimes; il n'existe pas de Kernig, pas de raideur de la nuque, mais seulement une distension marquée des fontanelles. Les vomissements ont cessé, mais dans l'après-midi surviennent de nouvelles convulsions; une ponction lombaire est pratiquée.

Elle donne un liquide hypertendu, albumineux, renfermant de nombreux diplocoques et, dès le lendemain, on institue un traitement par le sérum antiméningococcique de l'Institut Pasteur.

Après évacuation d'une quantité correspondante de liquide céphalo-rachidien, on injecte :

10 cent. cubes le 15, 10 cent. cubes le 16; le 17, 10 cent. cubes; 5 cent. cubes, le 20; 10 cent. cubes le 21.

L'état, au lieu de s'améliorer, s'aggrave.

Les signes méningés s'accroissent; la distension des fontanelles, les convulsions, les vomissements persistent et, en outre, apparaissent du Kernig et de la raideur de la nuque.

L'étude de la courbe thermique et les résultats fournis par la ponction lombaire montrent en outre l'inefficacité absolue du sérum employé.

Après chaque injection, la température, loin de s'abaisser, s'élève, et cette élévation persiste encore pendant plusieurs heures, ainsi qu'en témoigne la courbe prise toutes les trois heures; il ne s'agit donc pas là d'une simple hyperthermie vespérale, mais bien d'une hyperthermie provoquée, et l'abaissement de la courbe après la suppression du traitement est venue confirmer cette interprétation.

Le culot provenant de chaque ponction lombaire montre un très grand nombre de microbes, tant intra qu'extracellulaires; ce nombre reste toujours aussi considérable et sensiblement le même qu'à la première ponction; le sérum est donc sans action sur les éléments microbiens.

Devant l'insuccès de la sérothérapie, les injections de sérum sont abandonnées; la malade est traitée par des bains chauds toutes les trois heures et des ponctions décompressives.

La température, qui, pendant l'emploi du sérum, avait atteint et dépassé 40, retombe alors et se maintient entre 38 et 39 degrés.

Le tableau clinique se complète. Aux symptômes antérieurement constatés, s'ajoutent des troubles respiratoires et des troubles oculaires.

L'enfant est pâle, abattue, s'alimentant difficilement, ne réagissant que faiblement aux excitations; de temps à autre reparaissent les vomissements et les convulsions; celles-ci ne sont plus seulement limitées au côté droit et consistent maintenant en contractions toniques plutôt que cloniques.

La respiration est rapide, pénible, irrégulière, avec pauses de durée variable; le pouls est irrégulier.

On note de l'irrégularité pupillaire, du strabisme convergent, du ptosis de la paupière gauche. Les selles sont diarrhéiques et verdâtres.

L'état reste ainsi stationnaire, avec alternatives d'amélioration et d'aggravation, jusqu'à la fin d'octobre.

A partir de cette époque, rapidement les symptômes s'amendent : la température redevient normale, les convulsions et les vomissements cessent, le strabisme et l'inégalité pupillaire disparaissent, la respiration redevient régulière ainsi que le pouls; l'enfant recommence à prendre le sein.

La mère s'aperçoit alors que sa petite fille a perdu la vue.

Un examen méthodique montre une cécité en apparence complète.

Pendant toute la durée de novembre, l'amélioration persiste; la guérison paraît assurée, lorsque, brusquement, sans cause, le 29, à 3 heures de l'après-midi, l'enfant est reprise de convulsions.

Les convulsions siègent surtout dans la face et les membres supérieurs; elles sont violentes, extrêmement fréquentes, s'accompagnent de cris au moment des paroxysmes.

La température s'élève rapidement et atteint 41; la respiration s'accélère, le facies s'altère, les yeux s'excentrent, du nystagmus apparaît, la mort survient le lendemain, 30 novembre, à 8 heures du soir.

Opposition à l'autopsie.

Une série de ponctions lombaires ont été pratiquées pendant l'évolution de la maladie.

Au début, le liquide était clair, hypertendu, albumineux.

Le culot renfermait peu d'éléments constitués surtout par des polynucléaires altérés, mais un très grand nombre de microbes, en diplocoques pour la plupart, quelques-uns en tétrades; un petit nombre intracellulaires, la plupart libres.

Les jours suivants, le liquide est devenu légèrement jaunâtre, mais n'a jamais été franchement purulent.

Le culot plus abondant renfermait des éléments en beaucoup plus grand nombre, la plupart altérés et à forte prédominance polynucléaire; les microbes étaient toujours en grand nombre.

A partir de la sédation des symptômes cliniques, le culot est devenu

moins abondant, les microbes ont diminué de nombre, les lymphocytes ont au contraire augmenté.

Les dernières ponctions ne renfermaient plus de microbes, peu de polynucléaires, mais de nombreux lymphocytes.

Le microbe ensemencé donne sur gélose, et sur gélose-ascite, des colonies isolées dont l'aspect rappelle celui des cultures de méningocoque.

L'examen microscopique montre qu'il s'agit d'un coccus en grain de café ne prenant pas le Gram.

D'après l'examen pratiqué par M. Dopter, ses caractères de différenciation sont les suivants :

Le germe fait fermenter le sucre comme le méningocoque (lévulose, maltose, glucose), mais il en diffère nettement par les réactions d'agglutination et de précipitation.

Agglutiné par le sérum du malade à 1 p. 80, il ne l'est pas par un sérum antiméningococcique agglutinant le vrai méningocoque à 1 p. 800.

Inversement, le sérum agglutine les paraméningocoques provenant d'autres sujets, mais est sans action sur le méningocoque.

L'extrait autolytique de ce germe est légèrement précipité par l'addition de quelques gouttes d'antisérum, mais des recherches plus complètes ont permis à M. Dopter de constater qu'il s'agissait non de précipitines spécifiques, mais de précipitines de groupe.

La réaction de fixation du complément est positive comme avec le méningocoque quand on emploie le sérum antiméningococcique.

Ces différentes constatations montrent en résumé que ce germe se rapproche du méningocoque par ses caractères morphologiques et culturels et par la réaction de fixation, mais qu'il s'en écarte par les épreuves de l'agglutination et de la précipitation.

Seules les épreuves d'agglutination et de précipitation permettent donc de caractériser le germe et de reconnaître une affection de tous points comparable à la méningite cérébro-spinale à méningocoques et pourtant de cause pathogène différente.

Si nous reprenons en effet l'évolution de notre cas, nous voyons que rien ne permet de le différencier de la forme généralement observée chez le nourrisson. Même début insidieux par un malaise général, des troubles digestifs et des convulsions ; même apparition tardive des symptômes méningés dont deux prennent une grande importance : la raideur de la nuque, la distension des fontanelles ; même absence d'herpès, même fréquence des complications oculaires.

La réapparition brusque des symptômes alors que la guérison semblait assurée, ne constitue même pas une anomalie, étant donnée la

fréquence des rechutes au cours de la méningite cérébro-spinale.

La réaction rachidienne a été celle que l'on observe en règle générale : liquide clair au début, puis légèrement trouble, avec polynucléose au début, lymphocytose à la fin.

OBS. 3. — Observation de méningite cérébro-spinale à paraménin-gocoque, présentée par MM. WIDAL et WEISSENBACH, à l'Académie de médecine (séance du 23 juillet 1912).

Louise V..., couturière, âgée de quarante-deux ans, entre à l'hôpital Cochin dans la nuit du 14 au 15 juin 1912, parce qu'elle souffre de maux de tête violents, de courbature et de fièvre, le tout ayant débuté depuis une semaine.

Jusqu'au jeudi 7 juin, elle n'avait encore accusé aucun malaise, elle n'avait souffert ni d'angine, ni de coryza. Dans la nuit du 7 au 8, elle est réveillée brusquement par des maux de tête qui diminuent d'ailleurs d'intensité dans la journée; elle ne peut aller à son travail. Le lendemain, elle se sent fatiguée, elle souffre d'élancements dans les jambes, mais les maux de tête sont moins violents. Le dimanche 9 juin, vers quatre ou cinq heures du matin, les maux de tête réapparaissent plus violents, les douleurs dans les jambes s'exaspèrent et la malade s'aperçoit qu'elle a de la peine à mobiliser ses membres inférieurs; tout mouvement provoque de vives douleurs dans les articulations. Elle a des frissons, elle ne présente ni vomissements, ni nausées; elle est constipée. Dans les jours qui suivent, l'état s'aggrave, la malade ne peut fléchir la tête sans éprouver de très violentes douleurs de la nuque, la céphalée persiste avec maximum au niveau de la nuque et du front; la malade se décide à entrer à l'hôpital.

Le 15 juin, nous nous trouvons en présence d'une malade couchée en chien de fusil, la tête en extension, et l'idée de méningite vient immédiatement à l'esprit. Les contractures sont intenses: raideur de la nuque, colonne vertébrale figée avec contracture des muscles des gouttières, flexion des jambes sur les cuisses, et des cuisses sur le bassin. Il est impossible de fléchir la tête en avant et toute tentative provoque une vive douleur. Le signe de Kernig est des plus nets: on note de même l'existence des signes de Brudzinski, signe de la nuque et réflexe centro-latéral.

Le ventre est légèrement rétracté.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont exagérés; il n'y a pas de signe de Babinski. La mobilisation est douloureuse, mais il n'existe pas sur les téguments de zone d'anesthésie ou d'hyperesthésie. Raie vaso-motrice nette. Aucun trouble des réservoirs.

La céphalalgie est intense, continue, elle siège au front et à la nuque. Par contre, il n'existe aucun signe psychique, ni torpeur, ni excitation ; la malade, très lucide, répond parfaitement aux questions et donne des détails précis sur le début de l'affection. Le visage est animé, les pommettes colorées ; sur la lèvre inférieure et sur l'aile du nez à gauche siègent deux bouquets de petites vésicules d'herpès apparues la veille. Il n'existe aucune autre éruption sur les téguments. Rien du côté des yeux, pas de strabisme, pas de diplopie, réflexes normaux.

L'examen des différents viscères apporte peu de renseignements intéressants : la langue est saburrale, il n'existe ni nausées ni vomissements, la constipation est opiniâtre depuis trois jours. On ne note ni dyspnée ni troubles respiratoires, l'auscultation des poumons est négative. Au cœur, les bruits sont normaux. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

La température est à 39°7 ; le pouls ample, bien frappé, sans irrégularités, bat à 120 degrés. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

En présence des symptômes constatés : céphalée intense, raideur de la nuque, contractures, signe de Kernig, fièvre élevée ; en l'absence de tout symptôme du côté des oreilles, de tout traumatisme antérieur, du début brusque, nous pensons à une méningite aiguë et pratiquons la ponction lombaire.

Rien d'ailleurs à signaler dans les antécédents de la malade, elle a toujours été bien portante, elle est mariée et a deux enfants.

Personne dans son entourage n'a présenté avant elle de symptômes analogues. Toute enquête touchant la contagion possible est restée négative.

PONCTION LOMBAIRE. — 20 cent. cubes de liquide très trouble, coule en jet. Après centrifugation, culot purulent jaune verdâtre abondant. Le liquide centrifugé présente par la chaleur un louche d'albumine.

Cytologie. — Le culot étalé se montre exclusivement formé de polynucléaires altérés.

Sur les lames colorées au bleu de toluidine, on trouve des diplocoques en grains de café, toujours intracellulaires, réunis le plus souvent par groupe de six ou huit, parfois en tétrades : ils sont peu abondants, un polynucléaire sur 300 en moyenne en contient. Ils sont décolorés par la méthode de Gram.

Le pus ensemencé sur gélose-ascite a donné en vingt-quatre heures des colonies typiques, exclusivement formées de diplocoques en grains de café, parfois en tétrades, de dimensions inégales, ne prenant pas le Gram.

Hémoculture. — 250 cent. cubes d'eau peptonéeensemencés avec 20 cent. cubes de sang sont restés stériles.

Devant les résultats de la ponction lombaire, nous faisons immédiatement une injection intrarachidienne de 40 cent. cubes de *sérum antiméningococcique*, après avoir soustrait 40 cent. cubes de liquide céphalo-rachidien.

16 juin. — L'état général est sensiblement le même, la température a baissé à 38 degrés, le pouls bat à 110 ; mais la raideur de la nuque, les contractures, le signe de Kernig persistent. La céphalée a un peu diminué.

PONCTION LOMBAIRE. — 40 cent. cubes de liquide hypertendu, mais purulence moindre ; le culot est moins abondant. *Cytologie* : polynucléose, quelques lymphocytes. Les microbes paraissent plus nombreux dans les préparations.

17 juin. — La température est remontée la veille au soir à 40 degrés. Les signes méningés n'ont pas rétrocedé. La céphalée seule est moins vive.

Nous décidons de faire une nouvelle injection : 30 cent. cubes de *sérum antiméningococcique intrarachidien*.

PONCTION LOMBAIRE. — 30 cent. cubes de liquide hypertendu présentant le même aspect louche que la veille. *Cytologie* : polynucléaires altérés prédominants, quelques lymphocytes. On trouve encore de nombreux diplocoques intracellulaires.

L'ensemencement du culot sur gélose-ascite donne des colonies typiques comme à la première ponction.

18 juin. — Même état. La céphalée est plus intense.

PONCTION LOMBAIRE. — 30 cent. cubes de liquide hypertendu, opalescent. *Cytologie* : polynucléaires, peu de lymphocytes. Nombreux diplocoques intracellulaires. Les cultures sur gélose-ascite restent négatives.

19 juin. — Peu d'amélioration : la malade mobilise un peu mieux la tête, mais tous les autres signes méningés persistent. Toutefois la température est à 38°4. Nous décidons de faire une nouvelle injection : 40 cent. cubes de *sérum antiméningococcique*.

PONCTION LOMBAIRE. — 40 cent. cubes de liquide opalescent. *Cytologie* : polynucléaires altérés, assez nombreux lymphocytes. On constate sur les frottis la présence de méningocoques, mais moins nombreux qu'aux examens précédents. Les ensemencements sur gélose-ascite restent stériles.

20 juin. — La céphalée est un peu moins vive, la malade souffre surtout des reins ; le Kernig, la raideur rachidienne persistent toujours aussi intenses.

21 juin. — Même état.

PONCTION LOMBAIRE. — 25 cent. cubes de liquide opalescent. *Cytologie* : polynucléaires altérés prédominant, mais nombreux lymphocytes. Pas de microbes.

Cultures négatives.

Hémoculture négative.

22 juin. — L'état reste stationnaire. Les signes méningés persistent : les douleurs rachidiennes semblent plus vives. Dans la nuit, la malade a eu deux vomissements.

Nous décidons de faire une injection de *sérum antiparaméningococcique* : 40 cent. cubes intrarachidiens.

PONCTION LOMBAIRE. — 40 cent. cubes de liquide présentant les mêmes caractères que la ponction précédente.

23 juin. — Légère amélioration sur l'état de la veille. Pas de vomissements, la céphalée est moins vive. La raideur de la nuque, le Kernig ne sont pas modifiés.

24 juin. — Amélioration nette de l'état général, la malade a dormi. Température à 38 degrés. Sur la face externe de la cuisse gauche, sur le tronc prédominant à gauche, larges placards d'érythème ortié, très prurigineux.

PONCTION LOMBAIRE. — 30 cent. cubes de liquide légèrement opale : contenu jaunâtre. *Cytologie* : lymphocytose presque pure, quelques polynucléaires. Pas de microbes.

27 juin. — L'érythème a disparu. La malade souffre à nouveau de céphalée violente, à prédominance frontale. Insomnie.

La raideur de la nuque, le signe de Kernig sont exagérés. De plus, la malade ressent une grande lassitude.

PONCTION LOMBAIRE. — 20 cent. cubes de liquide hypertendu, louche comme à la première ponction, culot abondant après centrifugation. Albumine fortement augmentée. *Cytologie* : Polynucléose pure. Diplocoques intracellulaires, ne prenant pas le Gram. Cultures négatives.

28 juin. — L'état s'est nettement aggravé ; la température est à 39°8, le pouls à 118, mais bien frappé, sans arythmie. La malade a été tenue éveillée presque toute la nuit par une céphalée intense. La raideur de la nuque, la contracture abdominale, la raideur rachidienne et le Kernig sont aussi intenses qu'au premier jour ; réflexes rotulien et achilléen exagérés : pas de signe de Babinski. Aucun symptôme oculaire, réflexes normaux. Intelligence intacte. La malade présente une dyspnée du type Scheyne-Stockes des plus nettes.

PONCTION LOMBAIRE. — Liquide hypertendu, très louche ; après centrifugation, culot abondant jaune. Albumine fortement augmentée.

Cytologie. — Polynucléaires altérés, sans lymphocytes. Dans les

cellules, des diplocoques en grains de café, Gram négatif, peu nombreux. Lesensemencements du pus sont ultérieurement restés stériles.

Le germe ayant été identifié au paraméningocoque, nous décidons de faire une nouvelle injection de 40 cent. cubes de sérum antiparaméningococcique intrarachidien. Par mesure de précaution, il est procédé une demi-heure avant cette injection, à la vaccination anaphylactique par voie intraveineuse, suivant la technique de Besredka. L'injection intrarachidienne n'a provoqué absolument aucun trouble immédiat.

29 juin. — La malade est très améliorée; la céphalée a diminué dans la soirée; la nuit a été bonne. La rachialgie persiste, la céphalée a complètement disparu; la respiration est régulière, non accélérée. La raideur de la nuque est peu modifiée. Température, 37°7.

PONCTION LOMBAIRE. — 40 cent. cubes de liquide hypertendu, à peine trouble, de coloration jaune. Après centrifugation, petit culot purulent.

Cytologie. — Polynucléaires, quelques lymphocytes. Pas de microbes. Culture sur gélose-ascite négative.

Après vaccination antianaphylactique, par voie sous-cutanée cette fois, nous injectons à nouveau dans la cavité sous-arachnoïdienne après évacuation de liquide céphalo-rachidien, 40 cent. cubes de sérum antiparaméningococcique. Aucun incident immédiat.

30 juin. — Amélioration considérable : la température est à 36°7; la malade se sent guérie; la céphalée a complètement disparu. La raideur de la nuque, le Kernig persistent, mais atténués.

1^{er} juillet. — Amélioration persistante.

PONCTION LOMBAIRE. — Liquide hypertendu, assez clair, de coloration jaune. Après centrifugation, tout petit culot jaunâtre.

Cytologie. — Polynucléaires prédominants, mais assez nombreux lymphocytes (30 p. 100 environ). Pas de méningocoques.

2 juillet. — Amélioration persistante; la malade a faim, elle s'alimente depuis la veille. La constipation a cessé. La raideur de la nuque est moindre; les mouvements légers de flexion sont possibles sans douleur; le Kernig persiste, mais bien moins accentué. Réflexes vifs, pas de troubles sensitifs.

6 juillet. — L'état de la malade s'est considérablement amélioré; persistent seuls un peu de raideur de la nuque et le signe de Kernig léger.

PONCTION LOMBAIRE. — Liquide à peine hypertendu, coule en gouttes rapides (10 cent. cubes); absolument clair, eau de roche; pas de culot visible après centrifugation. L'albumine est légèrement augmentée. La réduction de la liqueur de Fehling est nette.

Cystologie. — Lymphocytose pure (trente à quarante éléments par champ microscopique). Pas de microbes.

NOTE BACTÉRIOLOGIQUE REMISE PAR M. DOPTER.

Fermentations sucrées. — Le germe dont la culture m'a été confiée présente les mêmes réactions sucrées que le méningocoque : sans action sur la lévulose, il fait fermenter glucose et maltose.

Recherches d'agglutination. — 1° Le germe est agglutiné très fortement à 1 p. 100 par le sérum antiparaméningococcique. L'agglutination est nulle avec le sérum antiméningococcique.

2° Le sérum de la malade n'agglutine ni le méningocoque, ni les divers échantillons de paraméningocoques conservés au laboratoire, ni le germe qui l'a infecté.

Réaction de fixation. — Le sérum de la malade (6 juillet) est mis en présence d'une émulsion de méningocoque de paraméningocoque et de son germe infectant. La réaction de fixation est négative avec le méningocoque, positive avec le paraméningocoque et son propre germe.

Conclusion. — Le microbe étudié est bien un paraméningocoque.

En résumé, la malade dont nous rapportons l'histoire a été prise brusquement, sept jours avant son entrée dans le service de céphalée, de crampes dans les membres inférieurs, de constipation et de fièvre. Quand nous la voyons pour la première fois, le diagnostic clinique de méningite aiguë s'impose : la céphalalgie, la constipation des contractions intenses, raideur rachidienne, raideur de la nuque, signe de Kernig, la température élevée à 40 degrés, l'herpès, en sont les principaux symptômes ; par contre, l'intelligence est intacte, il n'existe aucun phénomène cérébral autre que la céphalalgie. En l'absence de toute cause évidente, traumatisme ou otite, en raison aussi de la brusquerie du début, c'est à la méningite cérébro-spinale que nous pensons. Une ponction lombaire confirme ce diagnostic : le liquide retiré est trouble, hypertendu, riche en albumine ; les éléments cytologiques sont exclusivement représentés par des polynucléaires altérés. Enfin, on trouve sur les frottis des diplocoques en grains de café, ne prenant pas le Gram, toujours intracellulaires, peu nombreux ayant en un mot tous les caractères des méningocoques.

Nous faisons immédiatement une injection intrarachidienne de 40 cent. cubes de sérum antiméningococcique.

Contrairement à notre attente, l'état général et les réactions méningées ne s'amendent pas ; aussi pratiquons-nous à nouveau à deux

jours d'intervalle, deux nouvelles injections de 30 et 40 cent. cubes de *sérum antiméningococcique*.

Ces deux nouvelles injections restent également sans effet : la température oscille toujours autour de 38 degrés; la céphalée est un peu moins vive, mais la rachialgie, la raideur de la nuque, le Kernig sont aussi intenses; le liquide céphalo-rachidien, moins trouble, contient des polynucléaires, quelques lymphocytes; les méningocoques paraissent plus rares.

Devant l'évidente inefficacité de la sérothérapie antiméningococcique, faite pourtant à doses élevées, dans une forme de gravité moyenne, nous envisageons l'hypothèse d'une méningite à paraméningocoques, et nous demandons à M. Dopter l'identification exacte du microbe isolé.

Avant même d'avoir reçu sa réponse, nous pratiquons le 22 juin une première injection intrarachidienne de 40 cent. cubes de *sérum antiméningococcique*. L'amélioration est surtout sensible le surlendemain : la ponction lombaire ramène un liquide à peine opalescent, contenant de nombreux lymphocytes et quelques polynucléaires. Les méningocoques cette fois ont disparu.

Il s'agissait bien de paraméningocoques, comme nous l'apprend M. Dopter, qui n'a pas constaté d'agglutination de ces germes par le *sérum antiméningococcique*.

Le 27 juin, l'état s'aggrave à nouveau : la céphalée, la rachialgie, le Kernig s'exagèrent. Le lendemain, outre ces symptômes, on note de la dyspnée du type Scheyne-Stokes; la température s'élève à 39°8. Le liquide céphalo-rachidien est louche, le culot exclusivement formé de polynucléaires altérés, les méningocoques sont aussi nombreux qu'au premier examen.

Nous pratiquons le 28 et le 29 deux nouvelles injections de 40 cent. cubes de *sérum antiméningococcique*.

L'action du sérum sur cette rechute est immédiate et complète. La température tombe en moins de quarante-huit heures à 36°7; l'état général se relève immédiatement, la céphalée disparaît, l'appétit renaît. La raideur de la nuque, le signe de Kernig s'effacent, mais plus lentement. Les caractères du liquide céphalo-rachidien se modifient eux aussi très rapidement : les méningocoques ont complètement disparu le 29 juin, la lymphocytose remplace la polynucléose dès le 1^{er} juillet; le 6 juillet, le liquide est clair, eau de roche, sans culot visible, avec réaction lymphocytaire pure.

Le 12 juillet, la malade était complètement guérie; c'est à peine s'il persistait un léger degré de raideur dans les mouvements d'extension du membre inférieur.

OBS. 4.

Nous donnons encore une observation rapportée par M. WIDAL dans sa communication du 24 juillet 1912 à l'Académie de médecine. Elle est intéressante à plusieurs points de vue ; elle montre que de nombreuses méningites à paraméningocoques ont été méconnues, que le sérum antiméningococcique échoue dans ces cas ; elle montre enfin la stricte spécificité d'un sérum contre une infection déterminée.

On a observé, en ces dernières années, un certain nombre de cas de méningite cérébro-spinale qui, malgré des injections répétées de sérum antiméningococcique, se sont terminées par la mort, sans qu'à aucun moment une sédation ait pu être notée. La plupart de ces cas devaient relever du paraméningocoque. J'ai le souvenir d'un homme de quarante ans, mécanicien, entré dans mon service au quatrième jour d'une méningite qui l'avait pris brusquement par une céphalée pendant qu'il conduisait son automobile. Il présentait le tableau classique de la méningite cérébro-spinale et un germe ayant tous les caractères du méningocoque avait été isolé du liquide céphalo-rachidien. La sérothérapie antiméningococcique fut immédiatement instituée et en seize jours le malade reçut 150 cent. cubes de sérum répartis en huit injections. L'état général ne fut en rien influencé par une telle intervention. Les symptômes méningés ne firent que s'aggraver. Le délire s'installa en permanence et le malade mourut dans le coma dix jours après son entrée dans nos salles. Une ponction lombaire faite deux jours avant la mort, avait permis de retirer un liquide céphalo-rachidien encore peuplé en abondance de méningocoques. On était en 1909, à une époque où l'on ne connaissait encore que le méningocoque légitime. En réfléchissant rétrospectivement à ce cas, nous ne pouvons nous empêcher de penser qu'il devait s'agir d'un de ces cas de paraméningococcie que guériraient actuellement les injections de sérum antiparaméningococcique de Dopter.

OBS. 5 de CARNOT et P.-L. MARIE, 27 janvier 1911.

Il s'agit ici d'un cas de purpura à paraméningocoques. Nous ne donnons ici que l'étude bactériologique de ce cas.

Examen direct du sang : Aucun microbe sur les lames.

Culture du sang : ensemencement le 21 septembre de 20 cent. cubes de sang, prélevés aseptiquement au pli du coude, dans 250 cent. cubes d'eau peptonée.

Le surlendemain, on constate qu'un microbe a poussé abondamment en culture pure.

Morphologie : Par sa forme, ce germe est identique au méningocoque de Weichselbaum. C'est un diplocoque réniforme non encapsulé, souvent groupé en tétrades, immobile, qui ne prend pas le Gram.

Cultures : En bouillon ascite, développement lent à la partie supérieure d'un léger trouble, puis, en quelques jours, tout le bouillon est envahi et un dépôt blanchâtre peu abondant se sédimente.

Sur gélose simple, le premier passage est suivi d'un développement assez abondant de petites colonies translucides. Les passages ultérieurs échouent.

Sur gélose ascite, développement abondant, en trente heures de colonies opalines, identiques à celle du méningocoque.

De nombreux passages sur ce milieu n'ont pas modifié la vitalité du germe.

Ce microbe, par sa morphologie et ses caractères cultureux, rappelle absolument le méningocoque de Weichselbaum ; mais nombreuses sont les espèces voisines de ce germe. L'identification d'un diplocoque pathogène appelle aujourd'hui des recherches plus précises, en particulier, l'épreuve de la fermentation des sucres et des réactions biologiques d'agglutination. M. Dopter, dont la compétence à ce sujet est reconnue par tous, a eu l'amabilité de bien vouloir exécuter ces recherches délicates et nous a communiqué la note suivante :

« Le germe (provenant du premier passage sur bouillon ascite) présente les caractères de fermentation sucrée du méningocoque ; sans action sur le lévulose, il fait fermenter le maltose est le glucose : mais il n'est pas agglutiné par un sérum antiméningococcique agglutinant le méningocoque à 1 p. 750. Des passages successifs sur milieux de laboratoire n'ont pu arriver à lui conférer d'agglutinabilité.

« Son extrait autolytique, par addition de deux gouttes d'antisérum, donne un léger précipité, mais beaucoup moins marqué que l'extrait d'un méningocoque type, pris comme témoin. Enfin, vis-à-vis du même antisérum, la réaction de fixation est positive.

« L'étude de ce germe poursuivie en le mettant en présence du sérum d'un malade atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques, sérum agglutinant et sensibilisateur pour ces derniers, montre les particularités suivantes : l'agglutination est nulle, il en est de même de la réaction de fixation ; ces deux épreuves furent positives au contraire avec le sérum d'un malade atteint de méningite produite par un germe identique.

« Par tous ces caractères donc, le microbe étudié se sépare du vrai méningocoque et doit être assimilé au *paraméningocoque*.

« De notre côté nous avons étudié dans le sérum de la malade la réaction de fixation vis-à-vis du germe infectant : elle fut négative, ce qui n'est guère surprenant : le sérum avait été prélevé, cinq jours après le début de septicémie suraiguë et les anticorps n'avaient encore pu se former. »

OBS. 6. — Dans son article récemment paru sur l'infection paraméningococcique, M. Dopter rapporte l'observation suivante qu'il doit à l'obligeance du D^r CHEVREL (de Rennes) :

Il s'agit d'un enfant de quatre ans qui, au 8^e jour d'une méningite semblant due au méningocoque, est traité sans résultat par le sérum antiméningococcique. Le germe incriminé ayant été identifié avec le paraméningocoque, on injecte alors du sérum antiparaméningococcique. Brusquement, la scène change, l'enfant dont l'état était jugé désespéré, présente dès le lendemain une amélioration considérable ; la température tombe à la normale dès le lendemain et les symptômes méningés s'atténuent pour rétrocéder totalement dans la suite.

CHAPITRE III

Adoptant le même plan que pour l'étude des pseudoméningocoques, nous donnons maintenant une étude bactériologique aussi complète que possible des paraméningocoques. Dans cette étude, nous nous sommes rapporté presque constamment aux travaux de notre maître M. Dopter, dont les travaux sont de beaucoup les plus importants qui ont été faits sur cette importante question.

Morphologie. — C'est un diplocoque réniforme, non encapsulé, souvent groupé en tétrades, immobile, Gram négatif. Le paraméningocoque isolé par M. Dopter dans une observation de Carnot et Marie, par exemple, présentait les caractères culturels suivants : en bouillon ascite, développement lent à la partie supérieure d'un léger trouble, puis, en quelques jours, tout le bouillon est envahi, et un dépôt blanchâtre, peu abondant, se sédimente. Sur gélose simple, le premier passage est suivi d'un développement assez abondant de petites colonies translucides.

Sur gélose ascite (qui est le milieu de choix du méningocoque), développement abondant en trente heures de colonies opalines, identiques à celles du méningocoque. De nombreux passages sur ce milieu n'ont pas modifié la vitalité du germe.

La colonie de paraméningocoque a une teinte blanche, légèrement crème; elle n'est jamais jaune, comme celle donnée par le groupe des flavus dont certains (*flavus II*) se rapprochent beaucoup du méningocoque.

Mais les réactions humorales permettent de différencier ces germes.

Et nous étudierons successivement :

1° *L'agglutination*;

2° *La réaction des précipitines*;

3° *La fixation du complément*;

4° *La phagocytose des microbes dans l'« Epreuve du péritoine »*;

5° *L'action bactériolytique du sérum spécifique dans l'« Epreuve de la veine »*.

A. — *L'Agglutination.*

1° Le paraméningocoque n'est pas agglutiné par le sérum antiméningococcique, ni à 37 degrés ni même à 55 degrés, qui agglutine le méningocoque vrai dans des proportions élevées, 1 pour 750 dans l'observation de Carnot et Marie;

2° Le paraméningocoque est agglutiné par le sérum antiparaméningococcique;

3° Le paraméningocoque est agglutiné par le sérum des sujets qu'il a infectés, tandis que la réaction est négative avec le sérum des malades atteints de méningite à méningocoques vrais.

B. — *La Réaction des précipitines.*

L'extrait autolytique provenant d'un paraméningocoque mis en présence d'un sérum antiméningococcique donne un précipité tout comme l'extrait méningococcique en présence du même sérum, mais dans le cas d'extrait paraméningococcique il s'agit, en réalité, non de précipitines spécifiques, mais de « coprécipitines ou précipitines de groupe », comme le montre l'expérience de la saturation des précipitines.

M. Dopter a pratiqué cette expérience de la façon suivante : Chaque extrait microbien (1 cent. cube) a été mélangé à 1 cent. cube de sérum antiméningococcique. Le sérum, ainsi soumis à l'absorption des précipitines de chaque échantillon d'extrait utilisé, a été ensuite mis en présence (par gouttes et fraction de goutte) d'extraits de vrais méningocoques. En même temps, des expériences de contrôle ont été faites d'une façon identique avec

du sérum saturé par des extraits divers de méningocoques authentiques et de pseudoméningocoques déjà identifiés (*flavus*, *cine-reus*, etc.). J'ai ainsi constaté que les sérums saturés par les extraits des germes qu'il s'agissait de déterminer avaient tous une action précipitante nette sur les extraits de vrais méningocoques, puisque le précipité s'obtenait encore avec 1/15 de goutte et parfois 1/10. Ils ne différaient, à cet égard, en rien des sérums saturés par les pseudoméningocoques, alors, qu'au contraire, le sérum saturé par les vrais méningocoques ne donnait plus sur les extraits neufs de ces derniers aucune précipitation. Par conséquent, les extraits des microbes à l'étude n'avaient, en aucune façon, absorbé les précipitines spécifiques: il s'agissait donc, pour eux, de coprecipitines ou de précipitines de groupe.

C. — *La Fixation du complément.*

1° Tandis que cette réaction sépare nettement les pseudoméningocoques des vrais méningocoques, ici l'hémolyse est nulle aussi bien avec les paraméningocoques qu'avec les méningocoques de Weichselbaum;

2° M. Dopter émet l'hypothèse qu'il pourrait s'agir, dans le cas de paraméningocoque, d'une cosensibilisatrice. Quand, en effet, au lieu de sérum de cheval, qui contient facilement les anticorps de groupe, on utilise le sérum des malades, on obtient les résultats suivants :

a) Mis en présence du sérum d'un malade atteint de méningite méningococcique, le méningocoque fixe le complément alors que la réaction reste négative avec le paraméningocoque;

b) Mis en présence du sérum d'un malade infecté par le paraméningocoque, ce dernier fixe seul le complément, la réaction restant négative avec le méningocoque.

Chaque sérum possédait donc une « sensibilisatrice nettement spécifique » pour son germe infectant.

D. — *L'Epreuve du péritoine.*

Nous avons vu, à propos de l'étude des pseudoméningoco-

ques, en quoi consiste cette expérience. Elle donne ici les résultats suivants :

L'émulsion de paraméningocoques injectés dans le péritoine du cobaye « préparé » dans ce but ne donne pas lieu à de la bactériolyse.

L'exsudat fourmille de microbes pendant environ une heure et demie à deux heures.

De plus, la plupart des germes sont libres et persistent en foule pendant quarante-cinq à soixante minutes.

E. — *L'Epreuve de la veine.*

Cette épreuve donne ici les résultats suivants :

L'injection dans la veine d'une émulsion de paraméningocoque ne donne pas lieu à des accidents graves tels que ceux qui se produisent quand on injecte une émulsion de méningocoque, ou, si ces accidents se produisent, ils sont infiniment moins marqués et moins caractéristiques.

M. Dopter a montré que la bactériolysine qui provoque ces accidents n'est pas spécifique et n'est autre qu'une cobactériolysine, alors que la lysine du méningocoque est réellement spécifique.

Ces différentes réactions permettent donc d'identifier « le paraméningocoque ». Et on voit, en effet, que si les caractères morphologiques et culturels de ce germe témoignent de sa nature méningococcique, les différentes réactions humérales de l'organisme qui en est infecté le séparent nettement du méningocoque de Weichselbaum.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE D'ENSEMBLE

De l'analyse des observations de méningites à pseudo et à paraméningocoques, de l'étude bactériologique de ces germes est-il possible de dégager les caractères principaux qui permettront de fixer la symptomatologie, d'établir le diagnostic et d'instituer un traitement ?

En dehors de la notion exacte de la nature de l'agent pathogène, on ne sait à peu près rien sur l'étiologie et la pathogénie de ces méningites. Dans les cas observés jusqu'ici, il s'agissait d'atteintes sporadiques, développées d'une façon pour ainsi dire autochtone, sans qu'il ait été possible de saisir entre elles un lien étiologique net. Il est cependant un point d'étiologie qui présente un grand intérêt. Le rhino-pharynx est le « repaire » des germes voisins du méningocoque comme il est celui du méningocoque lui-même. De là ils peuvent fuser dans la circulation sanguine ou lymphatique pour engendrer des méningites.

Des observations ultérieures de méningite sont venues confirmer le rôle pathogène des germes qui avaient été isolés du rhino-pharynx lors d'épidémies de méningite cérébrospinale. L'observation de Lingelsheim, où l'on vit une méningite à *D. crassus* survenir chez un sujet qui portait ce germe dans son rhino-pharynx, est aussi particulièrement instructive. Elle montre bien l'importance qu'il faut attacher à l'étude bactériologique des germes du rhino-pharynx ; elle est le lien qui relie cette étude à celle des germes trouvés dans le liquide céphalo-rachidien des méningitiques. Or, M. Dopter insiste particulièrement sur ce

fait : qu'il a constaté, en maintes circonstances, l'existence d'épidémies de rhino-pharyngite pseudoméningococcique, et que, d'après les observations connues jusqu'à ce jour, les infections paraméningococciques paraissent sévir plus particulièrement pendant la saison froide qui contribue à développer si aisément les rhino-pharyngites.

Ces méningites ne diffèrent pas, tant au point de vue anatomopathologique qu'au point de vue clinique, des méningites à méningocoque. C'est le syndrome méningé classique; on note parfois de légères variations dans ce tableau symptomatique, mais elles ne peuvent dans aucun cas être considérées comme spécifiques.

L'aspect macroscopique du liquide de ponction lombaire ne fournit pas non plus de caractère distinctif. Comme dans la méningite cérébro-spinale, le liquide céphalo-rachidien est ordinairement trouble, son aspect variant du simple louche à la purulence. Dans certaines méningites à pseudoméningocoques, on a pu noter un liquide céphalo-rachidien clair, mais on sait aujourd'hui qu'il peut exister des méningites à méningocoque avec liquide clair.

Un seul fait est capital et tous les auteurs s'accordent à lui donner une importance considérable : *c'est l'insuccès de la sérothérapie antiméningococcique*. Dans un cas de gonococcie étudié par Marfan et Debré, l'injection de sérum antiméningococcique fut sans résultat.

C'est précisément cet échec de la sérothérapie ordinaire qui met sur la voie du diagnostic. Celui-ci ne saurait s'appuyer que sur des recherches de laboratoire. Elles doivent être complètes. Les caractères morphologiques et culturels, ces derniers souvent très importants, ne serviront qu'à un diagnostic d'orientation. L'étude des propriétés biologiques et des réactions humorales, que nous avons, à dessein, longuement exposée, permettra un diagnostic positif.

L'évolution est variable suivant le microbe en cause. Le pronostic des méningites à pseudoméningocoque semble être plus sombre que celui des méningites à méningocoque. Dans les pre-

mières observations publiées, la méningite paraméningococcique semblait se caractériser par son allure d'emblée très grave. Mais ce n'est pas là un caractère absolu : dans le cas de Widal, le tableau clinique fut celui d'une forme moyennement grave de méningite cérébro-spinale.

Le pronostic sera très amélioré, du reste, par l'application méthodique d'un sérum spécifique. Actuellement, la question du traitement doit ainsi se résoudre dans la pratique : un malade présente le tableau classique de la méningite cérébro-spinale, syndrome méningé et liquide louche; dans ce liquide, le microscope décèle un coccus en grain de café, intra ou extra-cellulaire, Gram négatif.

Il peut s'agir d'une méningite à méningocoques, mais peut-être aussi d'une méningite à pseudo ou paraméningocoques évoluant sous le masque clinique d'une méningite ordinaire; dans l'état actuel de nos connaissances sur ce sujet, aucun doute n'est possible : il faut injecter du sérum antiméningococcique, les méningites à diplocoques de Weichselbaum étant les plus fréquentes. On fera ensuite des recherches bactériologiques complètes et quand on aura identifié — le plus rapidement possible — le germe en cause, on pourra faire une sérothérapie antipseudo ou antiparaméningococcique.

Ne serait-il pas préférable d'injecter d'emblée un sérum polyvalent ? A la suite de la communication de M. Widal à l'Académie de médecine, M. Netter a soutenu qu'il « serait infiniment désirable que le sérum antiméningococcique soit rendu en même temps antiparaméningococcique ».

Cet auteur rappelle en outre, à l'appui de sa thèse, que le sérum antiméningococcique est préparé avec un « mélange de souches de méningocoques », et que cette fabrication d'un « sérum antiméningococcique polyvalent s'est imposée à tous les sérologues, étant données les différences de virulence et autres relevées entre les méningocoques de toutes provenances ». L'argument est spécieux : il paraît impossible de conclure des races diverses de méningocoques aux germes voisins, pseudo ou paraméningocoques. Entre les deux, il y a des différences

profondes, tandis que les méningocoques de différentes races ont les mêmes réactions générales et *cela par définition même*. D'autre part, ce sérum polyvalent est inacceptable dans la pratique, car combien minime serait la quantité de sérum spécifique opposé au microbe en cause malgré les quantités élevées de sérum polyvalent que l'on serait obligé d'injecter. La vérité n'est donc pas dans cette thérapeutique à multiples fins qui risquerait d'être insuffisante pour un cas déterminé. Elle est dans l'application d'un sérum spécifique opposé à un germe dont les recherches bactériologiques auront défini la nature. C'est seulement à rendre plus rapides ces recherches de détermination que devront tendre tous les efforts.

Le sérum antiparaméningococcique a déjà donné d'excellents résultats, comme en témoignent les observations de Widal et Weissenbach, de Chevrel.

Sans doute, étant donné la rareté plus grande des méningites à pseudo et à paraméningocoques, l'emploi de ces sérums sera beaucoup plus limité que celui du sérum méningococcique, mais, suivant le mot de M. Dopter, que nous voulons encore citer une fois ici, « on peut espérer qu'il contribuera à faire encore l'économie de quelques vies humaines ».

Nous reproduisons ici quelques dessins très instructifs. Ces figures illustraient un article de M. DOPTE, « Sur l'infection paraméningococcique », article paru dans le numéro du 12 octobre 1912 du Paris-Médical. Nous remercions bien vivement M. DOPTE, et son aimable éditeur, M. G. Baillière, qui nous ont permis de les reproduire ici.

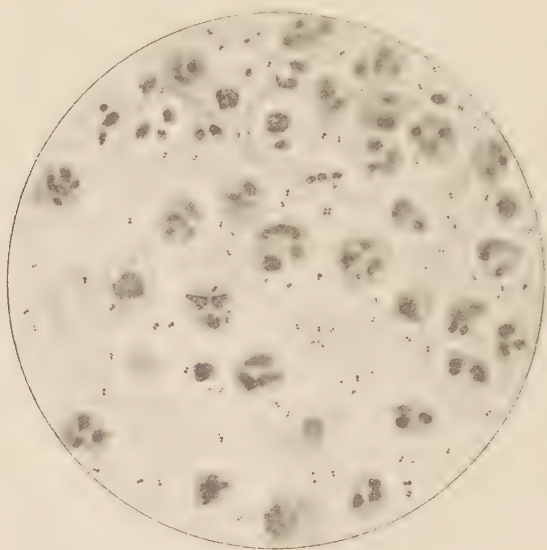


FIG. 1. — Liquide céphalo-rachidien montrant une grande abondance de paraméningocoques surtout extracellulaires.



FIG. 2. — Culture de paraméningocoques, âgée de 24 heures. La plupart des cocci sont de volume égal. Presque pas de cocci géants. Comparer avec la figure 3, représentant le vrai méningocoque.

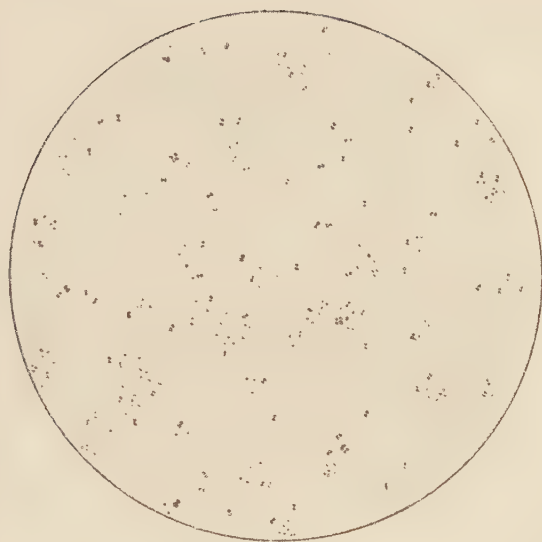


FIG. 3. — Méningocoque vrai. Culture de 24 heures. Cocci de volume très inégal. Cocci géants.

FIG. 4. — Épreuve du péritoine avec le méningocoque et le sérum antiméningococcique. Les méningocoques ont presque disparu. Ceux qui persistent ont subi la bactériolyse (exsudé prélevé 20 minutes après l'injection microbienne).

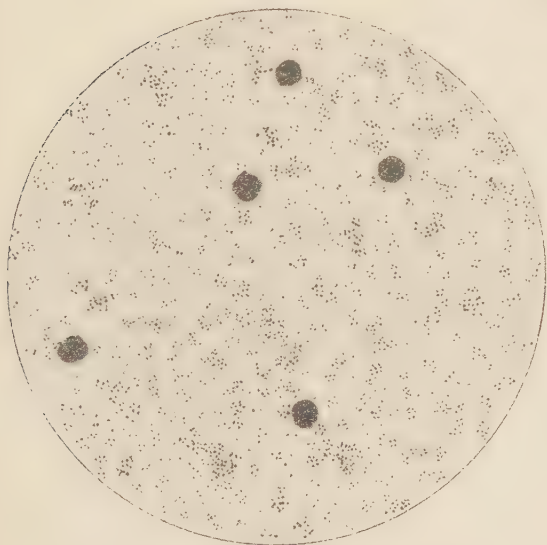


FIG. 5. — Épreuve du péritoine avec le paraméningocoque et le sérum antiméningococcique. Les cocci persistent en foule, et n'ont subi aucune bactériolyse (exsudat péritonéal prélevé 20 minutes après l'injection microbienne).

CONCLUSIONS

1° A côté des méningites à méningocoques de Weichselbaum, il existe tout un groupe de méningites dues à des germes voisins, pseudoméningocoques et paraméningocoques, dont la connaissance présente un grand intérêt au point de vue diagnostic, pronostic et surtout traitement de ces affections.

2° Ces méningites se montrent à l'état sporadique, se développent d'une façon pour ainsi dire autochtone, sans qu'il soit possible actuellement de saisir entre elles un lien étiologique.

3° Ces méningites ont été longtemps méconnues; elles expliquent sans doute un grand nombre d'échecs de la sérothérapie antiméningococcique.

4° Leur symptomatologie ne diffère guère de celle de la méningite cérébro-spinale à méningocoque vrai. Le diagnostic est avant tout un diagnostic de laboratoire. Il exige des manipulations parfois longues et difficiles, mais indispensables. Nous ne saurions les résumer ici.

5° Ces méningites doivent être traitées par un sérum spécifique, répondant au microbe en cause, et non par un sérum polyvalent.

6° Les méningites à méningocoque vrai étant les plus fréquentes, dans l'attente des résultats bactériologiques, il

faudra commencer par injecter du sérum antiméningococcique ordinaire.

7° Les recherches ultérieures devront tendre à trouver des procédés de diagnostic rapide permettant d'injecter le plus précocement possible le sérum spécifique.

Le Président de la thèse,
ROGER.

Vu :
Le Doyen,
D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBRECHT et GHON. — Zur Frage der morphol. und biolog. Charakterisierung des meningococcus intrac. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Originale*, 1903.
2. ALEZAIS et ROBIOLIS. — Méningite à microbes associés. — *Marseille médical*, 1910, t. XLVII, p. 658-660.
3. ARKWRIGHT (J. A.). — Varietis of the meningococcus with special reference to a comparaison of strains from epidemic and sporadic Sources. — *Journal of Hygiene*, n° 1, avril 1909, p. 104.
4. — Variations of the meningococcus and its differentiat. from other cocci occuring in the cerebrospinal fluid. — *Journal of Hygiene*. London, juillet 1907, p. 193-204, et *Ibid.*, juillet 1907, p. 193-204.
5. — The serum reactions (complement fixation) of the meningococcus and the gonococcus. — *Journal of Hygiene*, vol. II, 1911, n° 4, p. 515-530.
6. AXENFELD (Th.). — Die Bakteriologie in der Augeneheilkunde. Jena, 1907.
7. BAGINSKY. — Ueber meningitis cerebrospinal pseudo epidemica. — *Berliner klin. Woch.*, 1907, n° 14.
8. BARBIANI. — La gonococcemia. — *Giornale italiano delli Malatti venerei e della pelle*, 1902.
9. BARBIER et VAUCHÉ. — Huit cas de méningite cérébro-spinale. — *Société médicale des hôpitaux*, 14 mai 1909.
10. BEAU. — Two cases of infection by the micr. catarrhalis. *Australasian medical Gazette*, 1911.
11. BEZANÇON (Fernand) et ISRAELS DE JONG (S.). — Caractères bactériologiques des crachats au cours de l'épidémie actuelle dite de grippe (novembre 1904, février 1905). — *Société médicale des hôpitaux*, 24 février 1905.
12. — A propos de la grippe. — *Société médicale des hôpitaux*, 10 mars 1905.
13. — Quelques nouveaux documents concernant l'épidémie dite de grippe de l'hiver 1904-1905.
14. — Précis de Microbiologie clinique, 2^e édition, 1910, p. 212-217.
15. BERG (Henry W.), de New-York. — Diagnostic différentiel entre la méningite cérébro-spinale à méningocoque et les autres types de méningite cérébro-spinale. — *Medical Record*, n° 1960, p. 887, 30 mai 1908.
16. BESSON. — Bactériologie, 5^e édition, 1911.
17. BESREDKA, STRÖBEL et JUPILLE. — *Société de Biologie*, 23 décembre 1911.
18. BIK. — Contribution à l'étude de la méningite aiguë gonococcique. — *Vrat-chebnaja Gazeta*, 1907, n° 46, analysé dans *Zentralblatt für innere Medizin*, p. 145, 1908, Band CCXCI.

19. BLACQUE. — Contribution à l'étude de la méningite cérébro-spinale suppurée à bacilles de Pfeiffer. — *Thèse de Paris*, 1911.
20. BLAIR (W.), MARTIN (M.). — The isolation of the gonococcus and its differentiat. from allied organism. — *Journal of path. and bact.*, t. XV, juillet 1910, p. 76, analysé dans *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1910, p. 1060.
21. BOCHALLI. — Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von meningokokken in Nasenrachenraum Gesunder aus der Umgebung von Kranken. Inaug.-Diss. Breslau, 1906.
22. BOINET et MONGES. Un cas de méningite cérébro-spinale purulente épidémique. — *Marseille médical*, 1910, t. LXVII, p. 650-653.
23. BORDONI-UFFREDUZZI. — La méningite cérébro-spinale, épid. à Milano nella primavera, 1907. — *Rendiconti de Reale Instituto Lomb, di scienze e lettere*, 1907.
24. BRIAULT et NORDMANN. — Quelques réflexions à propos d'un cas de méningite cérébro-spinale. — *Loire médicale*, 15 octobre 1909.
25. BRONS (C.). — Beiträge zur Frage der gramnegativen Diplokokken der Bindehaut. — *Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde*. Band XLV, 1907.
26. — Weitere Mitteilungen über Gramnegative Diplokokken der Bindehaut (conjunctive) besonders über einen Fall von Echten Weichselbaumschen Meningokokken. — *Centralblatt für Bakteriologie. Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*. Originale, p. 141. Band XLVIII, 1909.
27. — Mic. catarr. Vorkommen auf der Bindehaut. *Ibid.*, p. 149.
28. BROYNOGHE. — La méningite cérébro-spinale en Belgique, en 1910 (off. internat. d'Hygiène publique). — *Bulletin*, t. III, 1911, p. 1806.
29. BRUCKNER (J.). — Sur la fermentation des sucres par le méningocoque et le le micr. catarralis. — *Société de Biologie*, t. LXIV, 1908, n° 15, p. 765.
30. — Sur le catarralis et ses relations avec le groupe gono. méning. — *Société de Biologie*, t. LXIV, 1908, p. 619-620.
31. BUCHANAN (R. M.). — Differentiat. of the meningoc. from other Gram negative Diplococci in the nasopharynx of cerebrosp. fever contacts. — *The Lancet*, London, 1907, p. 1590-1591.
32. CARNOT et MARIE. — *Société médicale des hôpitaux*, janvier 1911.
33. CHEVREL (F.). — A propos du diagnostic de la méningite cérébro-spinale. — *Progrès médical*, n° 15, p. 188, 15 avril 1911.
34. — Septicémie gonococcique à caractères de fièvre intermittente. Traitement par la vaccinothérapie. — *Progrès médical*, 8 juin 1912.
35. — et BOURDINIÈRE (J.). — Deux cas mortels de méningite cérébro-spinale non méningococcique causée par un coccus polymorphe. — *Société médicale des hôpitaux*, 18 octobre 1912.
36. COHEN. — La méningite cérébro-spinale septicémique. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1909, n° 4.
37. COURMONT (J.). — Précis de bactériologie, 3^e édition.
38. DEBRÉ. — Diagnostic et traitement de la méningite cérébro-spinale. — *Presse Médicale*, n° 43, p. 445, 31 mai 1911.
39. — Recherches sur la méningite cérébro-spinale. — *Thèse de Paris*, 1911, Alcan.
40. DITHORN et GILDEMEISTER. — Die im hygienischen Institut in Posen ausgeführten genickstarre Untersuchungen. — *Klinisches Jahrbuch*, 1907.
41. — et SCHULTZ. — Über das Agglutinationphänomen bei Epid. genickstarre. — *Hyg. Runds*, 15 novembre 1907.

42. DUNHAM (E. K.). — Comparative studies of Diplococci decolorized by Gram's method, obtained from the spinal fluid and from the noses of cases of epidemic cerebrospinal meningitis. — *Journal of inf. dis. suppl.*, n° 2, 1906, p. 10.
43. DUNN (Hunter Charles) (Boston). — L'expérimentation sur les animaux dans ses rapports avec la méningite cérébro-spinale. — *The Journal of the American Medical Associat.*, vol. LVII, n° 4, juillet 1911.
44. DOPFER. — Le diagnostic bactériologique de la méningite cérébro-spinale à méningocoque. *Bulletin et Société médicale des hôpitaux*, 17 décembre 1908, p. 785-90.
45. — Les acquisitions récentes sur la méningite cérébro-spinale épidémique. — *Progrès médical*, p. 417, 14 août 1909.
46. — Précipitine méningococcique et coprécipitines. — *Société de Biologie*, t. LVI, 26 juin 1909, p. 1035.
47. — Les données nouvelles sur la méningite cérébro-spinale épidémique et son agent pathogène. — *Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. VII, n° 22, novembre 1909, p. 933, n° 23, 15 décembre 1909, p. 1001.
48. — Paraméningocoques. — *Société de Biologie*, n° 23, t. LXVI, 10 juillet 1909.
49. — Le liquide céphalo-rachidien de la méningite cérébro-spinale. — *Progrès médical*, 25 janvier 1910.
50. — *Société médicale des hôpitaux*, séances des 5 et 12 mai 1911. Analyses dans *Semaine Médicale*, 17 mai 1911.
51. — L'infection paraméningococcique. — *Paris médical*, 12 oct. 1912.
52. — Action Bactériolytique comparée du sérum antiméningococcique sur les méningocoques et les germes similaires, injectés par voie veineuse. — *Société de Biologie*, 10 décembre 1910.
53. — Différenciation du méningocoque et des germes similaires par l'épreuve du péritoine. — *Société de Biologie*, t. LXIX, 1910, p. 600, 24 décembre 1910.
54. — et KOCH. — Action du méningocoque et des bactéries similaires sur les milieux sucrés au Neutralroth. — *Société de Biologie*, t. LXV, 1908, n° 29.
55. — Sur la coagulation du méningocoque et du gonocoque. — *Société de Biologie*, 23 juillet 1908.
56. — Recherches du méningocoque dans les fosses nasales. — *Presse Médicale*, n° 88, p. 967, 31 octobre 1908.
57. — Sur les précipitines du méningocoque et du gonocoque. — *Société de Biologie*, 17 octobre 1908, t. LXV, p. 285.
58. — et BOLDIN. — Les symptômes et le diagnostic de la méningite cérébro-spinale. — *Journal médical français*, 15 février 1910, p. 55-63.
59. EBERLE. — Über Agglutination der Meningokokken. *Archiv f. Hygiene*, Band LXIV.
60. ELSER (W. J.) (New-York). — A contribution to the study of epidemic cerebro-spinal meningitis. — *Journal of medical Research*, t. XIV, n° 1, novembre 1905, p. 89.
61. EVE (Franck) et CLÉMENTS (J. M.). — Deux types de méningocoques et leur différenciation bactériologique. — *British medical Journal*, p. 912, 26 septembre 1908.
62. FAURE-BAULIEU. — La septicémie gonococcique prouvée par la constatation du gonocoque dans le sang circulant. — *Thèse de Paris*, 1906.
63. FISCHER. — *Presse Médicale*, 26 août 1909, p. 603.

64. FISCHER. — Beitrag zur Frage der Identität des Meningoc. (Weich), und des Diploc. intracell. (Jøger) mit besonderer Berücksichtigung der Agglutinationsverhältnisse dieser beiden Diplokokkentarten. — *Archiv für Hygiene*, Band LXV, 1908, H. 1, p. 565-80.
65. FICKER (M.). — Zur Differenzierung des Meningokokken. — *Archiv. für Hygiene*, Band LXVIII, 1908, S. 1, p. 9.
66. FLEXNER (Simon). — Contribution to the biology of dipl. intrac. — *Journ. of exp. med.*, 1907.
67. FRIESE und MULLER. — Weitere Untersuchungen über meningokokken und meningokokkenähnliche Bakterien. — *Klinisches Jahrbuch*, 1908, n° 3.
68. GEE et BARLOW. — Saint Bartholomew hospital. Rep., 1878, t. XIV.
69. GHON. — Der Dipl. intrac. mening. und catarr. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*, 1908, Band XLI, p. 231.
70. — Meningokokken und verwandte Bakterien. — *Wiener klinische Wochenschrift*, 1907, n° 42.
71. — MUCHA und WIESNER (Wien). — Zur Differentialdiagnose des Gonokokkus (und Mening.), und seiner Verwandten. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*, Band XLII, 1909.
72. GRIFFON. — Diagnostic du méningocoque de Weichselbaum. — *Bulletin Société médicale des hôpitaux*, 18 décembre 1908.
73. GRYZEZ (V.). — Nouveau procédé de diagnostic de la méningite cérébro-spinale par inoculation intrarachidienne du liquide de ponction au cobaye. — *Société de Biologie*, 2 mars 1912, p. 369.
74. GUIGNARD. — Les insuccès de la sérothérapie antiméningococcique. Leurs causes et les moyens de les éviter. — *Thèse de Paris*, 1911. Leclerc, éditeur. Paris.
75. HAERTL (Paul). — Bakteriologische Untersuchungen über Staub aus Eisenbahnwagen. — *Rosenheim*, 1907, p. 485. Diss. V. Bern. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*, Band XLII, 1909.
76. HAJECH. — L'épidémie de méningite cérébro-spinale de 1907, à Milan. — *La Pediatria*, janvier 1909.
77. HARVIER. (P.). — Observation de méningite à *D. crassus*. — *Société de Biologie*, 29 juillet 1911.
78. HENDERSON et RITCHIE (W. T.), Edinburg. — Méningite gonococcique. — *Review of Neurology and Psychiatry*, n° 2, p. 75. février 1909, et *The British medical*, 31 octobre 1908.
79. HIBLER (V.). — Recherches bactériologiques sur 3 cas de méningite cérébro-spinale. — *Wiener klinische Wochenschrift*, Band XX, 1907.
80. — Diagnostik des micr. Meningitidis und des micr. Gonorrhœa. — *Wiener klinische Wochenschrift*, Band XX, 1907, p. 961-967.
81. HOHN. — Demonstrat. des Bacill. pseudomening. aerztlich. Verein. — *Berliner klinische Wochenschrift*, 20 juin 1910, p. 1207.
82. HOUSTON et RANKIN. — A note on the opsonic power of the serum with reference to the Men. — *The Lancet*, 4 mai 1907.
83. — *British medical Journal*, 31 octobre 1908.
84. HUBNER und KUTSCHER. — Gesunde Meningokokkenträger ohne Genickstarrefälle. — *Deutsche militärärztl. Zeitsch.*, 1907, n° 15, S. 639.
85. HUDELO et MERLE. — Deux cas de méningite cérébro-spinale. — *Société médicale des hôpitaux*, 5 mars 1909.

86. HUDSON. — The bacteriologie of the ear. — *Journal of the Americ. med. Ass.*, vol. LVII, 1911, n° 17, p. 1363.
87. JOSSELINE DE JONG (R.). — Un cas de méningite gonococcique. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Originale*, Band XLV, 1908.
88. KARSTEN (Fritz). — Über das Vorkommen von Mikroorganismen im Konjunktivalsack der Pferde und der Rinder. Inaug. Diss. von Gieszen. Leipzig, août 1910, p. 8, 54-53. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*, 1911.
89. KER (C. B.). — Revue des travaux récents sur la méningite cérébro-spinale épidémique. — *Practitioner*, London, janvier 1908.
90. KOCH (R.). — Etudes bactériologiques sur le méningocoque. — *Thèse de Paris*, 1908. Steinheil.
91. KOLLE et WASSERMANN. — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Jena, 1903.
92. KONRICH. — Ueber einen atypischer meningokokkus. — *Munch. medizinische Wochenschrift*, 1908, p. 1282.
93. KUTSCHER. — Über Untersuchungen der Nasenrachenhöhle gesunder Menschen auf Meningokokken. — *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1906, n° 27.
94. — Ein Beitrag zur Agglutination der Meningokokken. — *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1906, n° 46.
95. LEE et BARLOW. — Syst. of med. de Clifford. Albutt, 1898, t. VII.
96. LEMIERRE et FAURE-BEAULIEU. — Septicémie et pyohémie gonococcique. — *Gazette des hôpitaux*, 1906.
97. LEMAIRE. — Rapport au Congrès de Pédiatrie. Paris, 1910.
98. LEHMANN und NEUMANN. — Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch des speziellen Bakteriologischen Diagnostik.
99. LIEBERKNECHT. — Über Pseudomeningokokken aus dem Rachengesunder Schulkinder. Verglichen mit echten Meningok. — *Archiv für Hygiene*, p. 143, Band LXVIII, 1909.
100. LINGELSHIM (Von). — Die bakteriologischen Arbeiten der königl. Hygienischen Station zu Beuthen (O/S) während der Genickstarreepidemie in Oberschlesien im Winter 1904-1905. — *Klinisch. Jahrbuch*, 1905, Band XV.
101. — Meningokokken und verwandte Bacterien. In Bericht über den XIV intern. Kongres für Hyg., Band II. Berlin, 1908, p. 85-93.
102. — Beiträge zur Aetiologie der Epidemischen Genickstarre nach den Ergebnissen der letzten Jahre. — *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankh.*, 1908, Band LIX.
103. — und LEUCHS. — Tierversuch mit dem *Diplococcus intracellularis*. — *Klinisches Jahrbuch*, Band XV.
104. LORD (Frederick). — The etiology auf an epidemic of influenza. Relation of the influenza bacillus aud other organism's tho the taut epidemic in Boston. Comparaisn with an interepidemic period. — *Journal of med. Research*, vol. XIX, 1908, p. 295.
105. MARCQ (J.). — *Ann. de méd. vétérinaire*, 1909.
106. MARFAN et DEBRÉ. — *Bulletin Société médicale des hôpitaux*, 1910.
107. MARKL. — Über die Antikörper des mening. — *Centralblatt für Bakteriologie. Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*. 24 octobre 1907.

108. MATZUSCHITA. — Bacteriologische Diagnostik. Jena, 1902.
109. MAYER (Georges). — *Diplococcus crassus* vorkommen auf der Rachenschleimhaut. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Originale*, p. 21, t. XLIX, 4 février 1909.
110. — Untersuchungen über Genickstarre in der Garnison Würzburg. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Originale*, 1909, Band XLIX.
111. MENETRIER. — *Société médicale des hôpitaux*, 7 juin 1912.
112. MILHIT et TANON. — Gonocoque et méningocoque. — *Presse Médicale*, 15 janvier 1908, p. 34.
113. MULLER (Charlotte). — Einige Remerkung betreffend die epidemische cerebro-spinal meningitis, deren klinische Differential diagnose und den Erfolg der serumtherapie. — *Correspondenzblatt f. Schweizer aerzte*. Jahrg. 38, 1908, p. 14, et *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*, p. 747, Band XLI, 1909.
114. NETTER et DEBRÉ. — La méningite cérébro-spinale, 1911. Masson, éditeur.
115. NICOLLE (M.) et REMLINGER. — *Traité de technique microb.* 1902.
116. POINTON et JEFFREYS. — Case of post. basic meningitis; recovery after intraspinal injection of Ruppel's serum. — *Proceeding of the Royal Society of medicine*, novembre 1908.
117. PAPANAGIOTU. — La méningite cérébro-spinale chez les enfants. — *Arch. méd. des enfants*, n° 11, novembre 1911.
118. PAGENSTECHEK und WISSMANN (R.), de Strassburg. — Ueber metastatische Panophthalmie durch Gramnegative kokken, die mit den Weichselbaumschen Meningokokken nich identisch sind. — *Klinische Monatsblätter f. Augenheilkunde*, avril 1911.
119. POYNTON (F. J.) et JEFFREYS (W.). — Méningite post-basale. Guérison après injection intraspinale de sérum de Ruppel. — *Proceedings of the royal Society of med.*, n° 1, novembre 1908.
120. PROCHASKA. — Bakteriologische Untersuchungen bei gonorrhöischen Allgemein Infektionen. — *Deutsches Archiv f. klin. Med.*, 1905.
121. — Un cas de méningite gonococcique. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*, 38, p. 198.
122. RANDMANN. — Ein therapeutischer Versuch bei epidemischer Genickstarre. — *Münich med. Woch.*, 1907, p. 1333.
123. RICHARDIÈRE et LEMAIRE. — Historique bactériologique de la méningite cérébro-spinale. — *Monde médical*, 1910, t. XX, p. 577-581.
124. RIST. — Revue sur le méningocoque. — *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 15-30 juillet 1903.
125. ROMBACH. — Meningitis gonorrhoeica. *Nederland Tijdschrift. V. Geneeskunde*, 1907, n° 19, p. 1622.
126. ROGALST. — Méningite post-gonoc. — *Congrès neurologie*. Tunis, avril 1912.
127. ROTH. — Über die Verwendung verschiedener Zuckernährboden zur differentialdiagnosis der Gonokokken. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, 16 mai 1908.
128. ROUGET. — Epidémiologie de la méningite cérébro-spinale. — *XII^e Congrès f. méd.* Lyon, 22-25 octobre 1911.
129. RUPPEL. — Ueber der *Diplococcus intracellularis meningitidis* und seine Bezie-

- hung zu der Genokken. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*. 1907, Band XXXIX, p. 442.
130. RUATA (von Victor). — Ein Beitrag zur Kenntnis des Gramnegatives Diplokokken. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Originale*, Band LI, 1909.
131. — Differential diagnose von der Meningococcus, *Ibid.*, *Ibid.*, p. 646.
132. — von der micr. catarr. *Ibid.*
133. RUGE. — Pour faciliter le diagnostic du méningoc. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*, 8 septembre 1908.
134. SACHS-MUKE. — Untersuchungen über Vorkommen von Meningokokk. und Pseudomening. in Nasenrachenraumgesunder. — *Klinisches Jahrbuch*, Band XXIV, 1911.
135. SALEBERT et LOUIS. — Méningite cérébrospinale à diplocoque, de nature indéterminée contemporaine d'une bactériémie à paratyph. B. — *Progrès médical*, 1909, p. 567-569.
136. SIMON et AISNE. — Sur une petite épidémie de méningite cérébro-spinale à bacilles de Pfeiffer. — *XI^e Congrès français de méd. Interne*. Paris, 13-15 octobre 1910.
137. STILL. — The bacteriology of the simple posterior basic meningitis of infants. — *Journ. of Path. and Bact.*, 1898, p. 147.
138. SURIA (Roger). — Septicémie à paraméningocoque. — *Rev. de med. y Cir. praticas*, n° 1422. Analyse in *Bull. med.*, 20 juillet 1912.
139. SYMMERO (W. Saint-Clair). — Méningite cérébrospinal. LXXVI^e Congrès annuel de British médical Association. Section de Pathologie. Sheffield, 24-31 juillet 1908. — *British medical Journal*, 31 octobre 1908, p. 1334.
140. — and WILSON (W. J.). — Some points bearing on the Bacteriology of cerebral meningitis. — *Journal of Hygiene*, n° 1, avril 1909.
141. TEAGUE et TORREY. — A study of Gonococcus by the method of « fixation of complement ». — *Journ. of med. research.*, décembre 1907.
142. THAYER. — On gonorrhæal septicemia and endocarditis. — *American Journal of medical sciences*, 1905.
143. TRAUTMANN (H.) und FROMME (W.). — Beiträge zur Epidemiologie u. Bacteriologie der Epidemischen Genickstarre. — *Münch. med. Woch.*, 1908, n° 15.
144. UHTHOFF (W.). — Sur les symptômes oculaires dans la méningite cérébro-spinale. — *Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft*. Heidelberg, 1905.
145. VANNOD. — Contribution à l'étude du gonocoque. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Originale*, 1907.
146. VERDERAME (Ph.). — Beiträge zum Befand Gramnegatives Diplok. auf den Menschlichen Bindehaut. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Originale*, Band LIV, 1910.
147. VOISIN (Roger). — Diagnostic clinique des méningites. — *Bulletin médical*, n° 531, p. 591, 5 juillet 1911. *Ibid.*, *Ibid.*, n° 54, p. 613, 12 juillet 1911.
148. ZUPNIK. — Die Beziehungen der Mening. zu der Gonokokken. — *Berliner klinische Wochenschrift*, 31 décembre 1906.

149. WALTHER (F. K.). — Studien über den Liquor cerebrospinalis. — *Monatschr. f. Psychiatr. u. Neurol.* Berl. 1910, p. 80-146.
150. WEICHSELBAUM. — Über die Aetiologie des Akuten Mening. cerebrospinal. — *Fortschr. des mediz.*, 1887, t. V.
151. — Über die literarischen Schicksale der Dipl. intracell. mening. und seine ætiol. Bedeutung. *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Originale*, 20 mars 1903.
152. WEINBERG. — *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, avril 1909.
153. WIDAL, RIST, LAUBRY. — Méningites bénignes d'allure épidémique à agent pathogène inconnu. — *Société médicale des hôpitaux*, 21 octobre 1910.
154. — et WEISSENBACH. — Méningite cérébro-spinale à paraméningocoque. — *Académie de médecine*, S. 23 juillet 1912.
155. WILSON (J.). — A contribution to the Bacteriology of cerebrospinal meningitis. — *The Lancet*, 1908, vol I. p. 1686.
156. WINTERSTEINER. — Ueber metastatische Ophthalmie bei Meningitis cerebrospinalis epidemica. — *Wiener klin. Woch.*, 1901, p. 996.
157. WOLLSTEIN (Martha). — Biological relationships of Dipl. intracell. and Gonococcus. — *Journal of exper. med.*, 21 septembre 1907.
158. — Parallèle entre le méning. et le germe méning. basale post. — *Journal of exper. med.*, 17 juillet 1909.
159. WRIGHT. — Some considerations on epid. cerebrospinal fever. — *The Lancet*, 7 septembre 1907.
160. VON WYNN. — Gonocœmie. — *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Referate*, p. 676.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES	1

PREMIÈRE PARTIE

Les pseudoméningocoques	3
CHAPITRE PREMIER. — Description de chaque pseudoméningocoque.	3
CHAPITRE II. — Observations cliniques.	17
CHAPITRE III. — Recherches bactériologiques	56

DEUXIÈME PARTIE

Les paraméningocoques	79
CHAPITRE PREMIER. — Généralité sur les paraméningocoques	79
CHAPITRE II. — Observations cliniques.	81
CHAPITRE III. — Recherches bactériologiques	97

TROISIÈME PARTIE

Étude d'ensemble.	401
CONCLUSIONS	405

